UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1963 N· 50

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MALADIE DE MOSCHCOWITZ

(Étude critique de la littérature et rapport d'un cas)

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en juin 1963

PAR

Claire FABRE-ACKERMANN

Membres du Jury

MM.	PLANQUES	Président
	SENDRAIL	Assesseurs
	SOREL	
	BOUISSOU	
	LARENG	Suppléant

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau, 6
—
1963

Contribution à l'étude de la Maladie de Moschcowitz

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546524_0016

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1963 N° 50

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MALADIE DE MOSCHCOWITZ

(Étude critique de la littérature et rapport d'un cas)

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en juin 1963

PAR

Claire FABRE-ACKERMANN

Membres du Jury

MM.	PLANQUES	*Président*
	SENDRAIL	
	SOREL	*Assesseurs*
	BOUISSOU	
	LARENG	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau, 6
—
1963

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... MM. LAZORTHES.
1er Assesseur ..... BLANC.
2e Assesseur ..... SOREL.
Doyens honoraires ..... GORSE, CALVET, LEFEBVRE. BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RIBAUT. TAPIE.
VALLOIS. DELAS.
RISER.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

SECTION MÉDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale ..... MM. MÉRIEL. GADRAT.
Clinique chirurgicale et Gynécologie ..... FABRE (P.).
Clinique chirurgicale et du Cancer ..... GRIMOUD.
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie ..... VIRENQUE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..... BAZEX.
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne. MOREL.
Clinique des maladies des Voies urinaires ..... LHEZ.
Clinique médicale infantile et Puériculture ..... SOREL.
Clinique médicale de la 1re enfance. ..... BARDIER.
Clinique de Neurologie et Psychiatrie ..... GERAUD.
Clinique obstétricale ..... GUILHEM.
Clinique Odonto-Stomatologie .. CADENAT.
Clinique Ophtalmologique ..... CALMETTES.
Clinique O.R.L. et de Chirurgie maxillo-faciale ..... CALVET.
Clinique Rhumatologique ..... RUFFIÉ (R.).
Clinique traumatologique des membres ..... RIEUNAU.
Accouchement et Obstétricie sociale ..... PONTONNIER.
Anatomie ..... LAZORTHES.
Anatomie appliquée ..... POULHÈS.
Anatomie pathologique ..... FABRE (J.).
Bactériologie, Hygiène, Médecine sociale ..... ANDRIEU.
Chimie biologique ..... VALDIGUIÉ (P.).
Electroradiologie ..... MARQUÈS.
Embryologie générale ..... BROUSSY (Jean).
Histologie ..... BIMES.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie ..... DARNAUD.
Médecine légale et du Travail.. PLANQUES.
Médecine Sociale ..... BOUNHOURE.
Parasitologie ..... BOUISSET.
Pathologie chirurgicale ..... DAMBRIN.
Pathologie générale et médecine expérimentale ..... SENDRAIL.
Physico-Chimie ..... AUVERGNAT.
Physiologie ..... LAPORTE (Y.).
Physiologie appliquée et Parmacologie ..... BAISSET.
Physique biologique et médicale. BUGNARD.
Propédeutique médicale..... LAPORTE (J.).
Thérapeutique ..... DARDENNE.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée . M. COULOUMA.
Bactériologie ..... Mme ENJALBERT.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale ..... MM. DOUSTE-BLAZY.
Histologie et embryologie ..... PLANEL.
Ophtalmologie ..... DEODATI.
Parasitologie ..... RUFFIÉ (J.).
Physiologie. . . .. MONTASTRUC.
Physique médicale ..... BRU.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie ..... MM. BASTIDE.
Anatomie pathologique ..... BOUISSOU.
Anesthésiologie ..... LARENG.
Carcinologie ..... ESTRADE.
Chirurgie générale . ..... GEDEON.
Electroradiologie . . .. PONS.
Hématologie . . .. DUCOS.
Histologie et Embryologie .... GUILHEM (A.).
Médecine générale ..... MONNIER.
O.R.L. ..... CLAUX.
Pathologie expérimentale ..... GLEIZES.
Physiologie ..... BESSOU.
Physique Médicale ..... COMMANAY.

AGRÉGÉS

Médecine générale ..... MM. RIBAUT. CALAZEL. RASCOL. LE TALLEC. RIBET.
Chirurgie générale ..... ANJALBERT. FICAT. PASQUIÉ. SOUQUET. SARRAZIN. GAUBERT.
Dermatologie Syphiligraphie .... DUPRÉ.
Hydrologie ..... DENARD.
Médecine légale ..... GRÈZE-RUEFF.
Neurochirurgie . ..... ESPAGNO (J.).
Neurologie et Psychiatrie ..... GAYRAL.
Obstétrique. . . .. ESPAGNO (G.).
Ophtalmologie . ..... BEC.
Pneumo-Phitiologie . . .. DELAUDE.

AGREGES LIBRES

Anatomie ..... MM. THOMAS.
Pathologie Chirurgicale ..... DIEULAFÉ.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et Cryptogamie ..... Mme DULUCQ-MATHO
Chimie analytique, toxicologie et Hygiène Industrielle ..... MM. BOURBON.
Chimie Pharmaceutique ..... BLANC.
Matière médicale ..... VINCENT.
Pharmacie chimique et Pharmacodynamie ..... CAUJOLLE.
Pharmacie galénique ..... STANISLAS.
Zoologie ..... ROUX.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie ..... M. COUTURIER.

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Sciences naturelles ..... Mme CAUJOLLE.
Microbiologie ..... MM. BREUILLAUD.
Sciences physiques ..... PITET.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Toxicologie ..... BROUSSY (G.).

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal ..... M. ROCHE.
Secrétaire ..... BERRUT.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MON MARI

A MES FILLES

A MES PARENTS

A MES BEAUX PARENTS

MEIS ET AMICIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN PLANQUES

Professeur de Médecine Légale et de Médecine du Travail,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur

Il a bien voulu nous confier une observation recueillie dans son service, permettant ainsi l'élaboration de cette thèse; qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude pour en avoir accepté la présidence.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL SENDRAIL

Professeur de Pathologie générale et de Médecine expérimentale,
Membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine,
Secrétaire perpétuel de l'Académie des Jeux Floraux,
Officier de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYMOND SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile et de Puériculture,
Chevalier de la Légion d'honneur

Nous les remercions d'avoir accepté de juger ce travail et d'avoir reporté sur nous l'amitié qui les unit à notre famille.

MONSIEUR LE PROFESSEUR HUBERT BOUISSOU

Maître de Conférences agrégé à la Faculté

Il nous donne quotidiennement l'exemple d'une activité intense et d'un dévouement sans borne à la vie d'une école à laquelle nous sommes heureux d'appartenir.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS LARENG

Maître de Conférence agrégé à la Faculté

Qu'il soit remercié ici de nous avoir si aimablement accueilli à notre arrivée à Toulouse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RENE FONTAINE

Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg,
Directeur de la Clinique Chrirurgicale A,
Professeur de Clinique Chirurgicale,
Membre non résidant de l'Académie de Chirurgie
Membre associé de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur

Avec toute notre reconnaissance pour tout ce que nous a apporté son enseignement et pour son aide paternelle en des moments difficiles.

A TOUS NOS MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE STRASBOURG

Nos remerciements iront encore

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES ARLET
Médecin des hôpitaux

ET A MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT BIERME

qui ont bien voulu nous apporter leur expérience clinique et mettre à notre disposition leur documentation personnelle.

A TOUS NOS CAMARADES
DU SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

PLAN

Introduction.

Première partie. — *Exposé de la documentation utilisée.*

Chapitre I. — Observation personnelle.
Chapitre II. — Etude de la littérature.

Deuxième partie. — *Etude synthétique de la Maladie de Moschcowitz.*

Chapitre I. — Etude clinique.
Chapitre II. — Etude biologique.
Chapitre III. — Etude anatomique.

Troisième partie. — *Les problèmes posés par la Maladie de Moschcowitz.*

Chapitre I. — Le diagnostic.
Chapitre II. — Les formes cliniques et associées.
Chapitre III. — La thérapeutique.
Chapitre IV. — Les problèmes pathogéniques.

Conclusion.

INTRODUCTION

Anémie hémolitique, purpura thrombopénique, fébriles et de cause inexpliquée, associés à des troubles neurologiques variables dans leur type et leur évolution et à des lésions thrombotiques artériolocapillaires disséminées (les M.A.T.) : tels sont les éléments dont l'association définit le purpura thrombotique thrombocytopétique, dit encore anémie hémolytique thrombotique microangiopathique, angionécrose verruqueuse, acro-angiothrombose thrombocytique. A cette multitude de désignations, nous préférons celle de Maladie de Moschcowitz rendant un juste hommage à son inventeur.

C'est en effet Elie Moschcowitz qui, en 1925, publie l'observation d'une jeune fille de 17 ans, dont l'histoire lui paraît difficile à intégrer dans la nosographie des anémies ; il intitule son article : « Une anémie aiguë pléiochromique avec thrombose hyaline des artérioles et capillaires terminaux : une maladie inédite », ce qui ne permet pas de lui contester la paternité de cette affection.

La maladie avait rapidement évolué vers une issue fatale, après établissement d'une symptômatologie assez complexe d'anémie, pétéchies et température élevée. L'apparition de signes neurologiques avait, de peu, précédé l'issue fatale, survenue 15 jours après le début des accidents. Les constatations anatomiques étaient tout aussi inhabituelles que difficilement rattachables aux lésions classiques des anémies. Moschcowitz observe dans la presque totalité des artérioles terminales et du réseau capillaire la formation de thrombi, faits pour lui d'hématies agglutinées, et présentant très rapidement, suivant sa conception une transformation hyaline.

Il attribue la mort à « un puissant poison » doué de propriétés agglutinantes et hémolytiques.

Onze ans plus tard, Baehr, Klemperer et Schiffrin rapportent quatre observations cliniques semblables, ayant amené la mort des patientes, car il s'agit encore de femmes. Ils retrouvent le même tableau clinique. Mais leurs constatations nécropsiques leur permettent de compléter et de modifier la première description de Moschcowitz. Les réseaux artériolaires et capillaires sont surtout atteints au niveau du cortex rénal, des capsules surrénales, du myocarde, du pancréas. Ils indiquent qu'existe à leur niveau une endothélite prolifératives et que les thrombi ne sont pas formés, contrairement à ce que

croyait Moschcowitz, de globules rouges. Les recherches du fer et de l'hémoglobine y sont en effet, négatives. Par contre, les colorations panoptiques, type Giemsa, leur font croire à une nature très probablement plaquettaire. Ils expliquent, par la production de ces innombrables thrombi de conglutination la thrombocytopénie qu'ils mettent en évidence dans leurs observations.

Ce travail définissant avec précision les caractéristiques de la maladie est le point de départ réel de son individualisation ; les observations se multiplient, d'abord aux U.S.A., puis en Angleterre, dans les pays scandinaves, en Italie ; le premier cas français est publié en 1957 par Bernheim ; cette diffusion dans les milieux médicaux explique l'accélération du nombre des cas reconnus : 32 en 1952, 46 en 1954, 63 en 1958, plus de 200 en 1962.

Il est donc actuellement possible de confronter un nombre assez élevé d'observations pour que leurs concordances aient une valeur statistiquement significative ; un des buts de ce travail est de réaliser cette description de la forme typique de la Maladie de Moschcowitz. Elle est volontairement dépouillée de tout ce qui n'est pas caractéristique, et veut condenser la littérature consacrée à ce sujet en une « question de pathologie ».

Le mouvement qui nous a fait isoler l'essentiel par superposition des descriptions nous a, par cela même, fait relever les cas discordants. Ainsi s'est opéré un travail critique donnant à la Maladie de Moschcowitz son vrai visage en procédant au tri nécessaire dans la masse des documents accumulés.

A ces deux intentions, synthèse pratique des caractéristiques et revue critique de la littérature, nous en avons ajouté une autre plus ambitieuse : essayer de cerner les obscurités que présente la Maladie de Moschcowitz et en dresser une liste aussi complète que possible. Il importe en effet, d'avoir présent à l'esprit tous les points encore inexpliqués pour pouvoir, le cas échéant, orienter des recherches personnelles dans la direction la plus utile, parce que la moins précisée encore.

En somme, cette étude désirerait apporter au médecin, qu'il soit clinicien, biologiste ou pathologiste, un résumé des données acquises au cours des trente-huit ans nous séparant de la description initiale de Moschcowitz, résumé facilitant le diagnostic et orientant les investigations.

La Maladie de Moschcowitz n'est plus une curiosité de conférence anatomoclinique, c'est une affection qu'il faut savoir reconnaître assez tôt pour pouvoir en faire une étude poussée ; c'est à cette seule condition que nos connaissances pregresseront.

PREMIERE PARTIE

Exposé de la documentation utilisée

CHAPITRE I

OBSERVATION PERSONNELLE

A. — COMPTE RENDU CLINIQUE :

Mlle P... Renée, 18 ans, sans antécédent pathologique, présentait, à la suite de règles anormalement abondantes et prolongées, un état fébrile autour de 39° avec céphalées et subictère rapidement accompagnés d'asthénie profonde. Elle était hospitalisée dans le Service de Médecine de l'Hôtel-Dieu (Professeur Planques) le 19 septembre 1960, à 20 heures, six jours après le début de ces troubles.

Son état était alarmant : elle était abattue, confuse ; très pâle et en même temps ictérique, modérément fébrile (38°) mais hypotendue. L'examen clinique était par ailleurs presque négatif à l'exception d'une hépatomégalie modérée et de 2 ou 3 ecchymoses de 2 à 6 cm de diamètre localisées aux membres inférieurs. Ces ecchymoses et la ménorragie constituaient les seules manifestations hémorragiques perceptibles à l'examen ; il n'y avait pas de splénomégalie, ni d'adénopathies. L'examen neurologique était négatif. Par contre, les *urines* retirées par sondage étaient *rouges* et contenaient de l'albumine et une grosse quantité d'hématies.

Dans l'heure qui suivit son hospitalisation, se produisit un collapsus très sévère (T.A. Max. : 5) avec agitation extrême qui nécessitait la mise en œuvre immédiate d'une thérapeutique de déchocage : perfusion de plasma (36 g), hémi-succinate d'hydro-cortisone (50 mg IV), suivie d'une transfusion de globules isogroupe. Des échantillons de sang étaient prélevés avant tout traitement pour le bilan biologique. Le collapsus cédait, la malade se calmait, l'état général s'améliorait, l'hémorragie génitale était stoppée. Le lendemain matin 20 septembre, l'état était moins alarmant, la malade franchement ictérique assez présente, la température à 39°, la tension 12/8.

A l'E.C.G. : signes d'anoxie myocardique. Les premiers examens pratiqués montraient :

a) *Dans le sang* (où le sérum est franchement hémolitique et hémoglobinémique) :

G.R. 1 200 000.
Hématocrite 12 %.
H.b. : 24 %.
Réticulocytes : 80 000.
G.B. : 16 400 avec 62 % de polynucléaires, 10 % de métamyélocytes, 3 % de myélocytes ; il y a 2 érythroblastes pour 100 éléments blancs.
Plaquettes : 35 000.
Urée : 0,75 g ‰
Glycémie : 1,05 g ‰.
Protides : 82 g ‰.
Bilirubine totale : 51 mg ‰.
Bilirubine directe : 7 mg ‰.
Bilirubine indirecte : 44 mg ‰.

b) *Dans les urines* :

Albumine + +.
Hématies + + +.
Hb +.

Il s'agissait donc d'un processus *d'hémolyse aiguë fébrile* avec hémoglobinurie, vraisemblablement responsable de l'ictère et des signes rénaux, accompagnée d'une *thrombocytopénie*.

La malade était maintenue sous plasmathérapie (au début), sous corticothérapie associée à une traitement anti-infectieux par pénicilline, streptomycine et à une transfusion quotidienne de 200 à 400 cc de culot globulaire.

Parallèlement, les investigations biologiques se poursuivaient.

1° *Sur le plan hématologique.*

En dehors des premières constatations, le bilan est négatif.
— résistance osmotique aux solutions hypotoniques : normale.
— recherche d'auto-anticorps * : négative.
— recherche d'hémolysine : négative.
— recherche d'hématozoaires : négative.
— recherche du phénomène L.E. et cellules de Hargraves : négative.
— protidémie à 68 ‰ avec répartition électrophorétique normale.

Le médullogramme révèle une importante réaction érythroblastique (52 % des éléments) ainsi qu'une hyperplasie de la lignée mégacaryocytaire avec des atypies cellulaires.

---

* Cet examen comporte : test de Coombs direct et indirect à 4° et 37°, recherche dans le sérum d'anticorps chauds et froids après élution à 4° et 37° et mise en présence d'un *panel* d'hématies traitées à la papaïne.

2° *Dans le domaine bactériologique.*

— hémocultures : stériles.
— urocultures : stériles.
— séro-diagnostic Eberth : négatif.
— séro-diagnostic Malte : négatif.
— séro-diagnostic Spirochétose : négatif (Institut Pasteur).

3° *Du point de vue chimique.*

— bilan hépatique (Gros - Hänger - Mac Lagan) : normal.
(la B.S.P. est difficile à réaliser en raison de l'état des veines et de l'hémolyse).
— cholestérolémie : 2 g ‰.
— bilans électrolytiques normaux (27 et 30-9 61).
— urée urinaire : 30 g ‰.

4° *Un examen anatomo-pathologique* d'une biopsie musculo-cutanée pratiquée le 5 octobre, en vue de confirmer le diagnostic envisagé de microangiothrombopathie de Moschcowitz, n'apporte pas d'éléments valables.

EVOLUTION

Pendant les cinq premiers jours se dessine une amélioration indiscutable, mais passagère, dans tous les domaines. Puis s'amorce une *aggravation progressive* caractérisée *sur le plan clinique* par la persistance de l'anémie malgré les transfusions, la réascension thermique au-dessus de 38° et surtout l'accentuation des signes nerveux. Des vomissements fréquents obligent très tôt à perfuser la malade. Le 4 octobre, la malade devient très confuse, puis subcomateuse, quelques taches purpuriques apparaissent. Les jours suivants, on voit apparaître une déviation permanente du regard vers la gauche, un trismus et un signe de Babinski bilatéral. Au fond de l'œil, normal au début : thrombose bilatérale de la veine centrale de la rétine avec hémorragie en nappe recouvrant à droite toute la papille. La malade meurt dans le coma le dimanche 9 octobre 1960, à 3 h. 30, 20 jours après son entrée dans le Service.

Du point de vue biologique : Pendant cette courte évolution, nous avons suivi presque quotidiennement :

— les signes d'hémolyse.
  * la numération globulaire s'inscrit entre 2 000 000 et 2 800 000 G.R./mm3 (moyenne de 14 examens : 2 370 000).
  * la réticulocytose est toujours élevée aux environs de 90 000/mm3. (62 000 est le chiffre le plus bas en phase terminale.)
  * la bilirubinémie se normalise progressivement, mais l'hémolyse intravasculaire persiste comme en témoigne l'hémoglobinurie constante.
— le chiffre des plaquettes oscillant entre 40 000 et 70 000/mm3 (chiffre moins souvent contrôlé en raison de l'éventuelle cause d'erreur apportée par les transfusions quotidiennes).

— l'urémie dont le taux varie entre 0,60 et 1,10 g ‰.
(moyenne 0,75 g ‰ pour 13 chiffres.)
— la concentration uréique urinaire : comprise entre 20 et 32 g ‰
(moyenne de 4 chiffres 25,80 g.)

La suspicion de Syndrome de Moschcowitz nous amène à pratiquer une autopsie dans les meilleurs délais (1 heure après le décès).

COMPTE RENDU AUTOPSIQUE

La vérification nécropsique fut pratiquée (Dr Jean Fabre) le 9 octobre 1960, à 10 heures, soit sept heures après le décès.

Le cadavre était celui d'une jeune fille légèrement subictérique, présentant quelques taches purpuriques sur le thorax et le bras droit. L'incision tégumentaire montre un panicule adipeux de 2 cm.

Les cavités pleurales étaient libres et sans épanchement; le péricarde contenait 20 cc d'un liquide sérofibrineux; son feuillet viscéral présente quelques taches purpuriques.

Le cœur pèse 300 g, ses cavités droites sont dilatées et présentent des suffisions hémorragiques sous endocardiques; la tranche de section du myocarde montre un piqueté hémorragique. L'aorte thoracique est déjà athéromateuse (quelques traînées sur la convexité de la crosse). Les organes cervicaux sont peu modifiés : on note simplement un piqueté hémorragique œsophagien et trachéal; la thyroïde est un peu augmentée de volume.

Les poumons pèsent 500 et 450 g. Il existe un foyer caséeux en voie de calcification dans le segment apical du lobe inférieur droit. Le reste du parenchyme montre des plages œdémateuses alternant avec des plages emphysémateuses. Il n'y a pas d'infarctus.

La cavité péritonéale est libre, sans épanchement; le contenu intestinal est sanglant; la muqueuse présente un semis purpurique, surtout marqué dans la première portion du duodénum et le cæcum. L'estomac ne montre pas d'atteinte notable.

Le foie pèse 1 620 g. Il existe sur sa capsule de très nombreuses taches hémorragiques; à la coupe, les lésions paraissent banales : stéatose partielle diffuse, congestion diffuse.

Le poids de la rate est de 250 g. Sa surface est lisse mais flétrie; la pulpe blanche est bien visible et la tranche de section est sèche. Les surrénales sont de taille normale et ont une coloration orangée; pas d'hémorragie ni d'épuisement des lipoïdes.

Les reins pèsent 200 et 210 g. La corticale est œdématiée et congestive, sans infarctus.

Les organes pleviens sont normaux; il existe dans l'utérus un caillot moulé sur sa cavité.

L'examen du contenu de la boîte crânienne ne révèle pas de lésions macroscopiques; les hémisphères cérébraux sont œdématiés et toutes les coupes du tronc cérébral mettent en évidence un semis hémorragique dans

la substance blanche et les noyaux gris. Le même semis se retrouve sur la face endocrânienne de la méninge dure.

L'examen macroscopique est donc assez décevant; aucun organe ne présente de modifications caractéristiques; la mort est survenue après une insuffisance cardiaque globale; tous les viscères sont le siège d'une éruption purpurique, comparable à celles rencontrées dans les états de choc, d'asphyxie ou d'infection suraiguë.

⁂

L'examen microscopique permet de constater la présence de lésions vasculaires caractéristiques par leur siège, artériolocapillaire, leur diffusion extrême et enfin leur morphologie. Leur identification comme M.A.T. ne pose aucun problème et leur description sera faite en détail dans notre chapitre anatomopathologique.

Nous nous contenterons ici de quelques remarques.

La diffusion de ces lésions est considérable puisqu'on les retrouve dans le myocarde, le foie (artérioles hépatiques), la rate, l'intestin, le pancréas, les muscles, les ganglions lymphatiques, les reins, les surrénales, la thyroïde, l'hypophyse, le système nerveux central. Il n'en a pas été observé dans la peau, l'utérus, les poumons, mais ceci peut simplement indiquer leur moindre fréquence et non leur absence.

Les surrénales sont le plus touchées; tous les vaisseaux du cortex sont atteints, et ceci modifie considérablement l'aspect de la région la plus superficielle, sous capsulaire.

L'atteinte rénale est également bien marquée; elle siège surtout dans les capillaires intertubulaires; les glomérules et les artérioles juxtaglomérulaires ne montrent de M.A.T. que beaucoup moins constamment (1 glomérule sur 20 environ); l'atteinte est alors la thrombose partielle d'une anse, sans réaction proliférative ou nécrotique.

Les autres lésions sont de moindre importance : foyers microscopiques de myocardite parenchymateuse, sans topographie vasculaire; alvéolite œdémateuse et lésions bacillaires anciennes en voie de calcification dans les poumons; congestion centrolobulaire hépatique; hémosidérose küpferrienne et splénique. Elles traduisent soit une insuffisance cardiaque, soit un processus hémolytique très augmenté.

Conclusion anatomopathologique : Maladie de Moschcowitz typique.

CHAPITRE II

ETUDE CRITIQUE DE LA LITTERATURE

La Maladie de Moschcowitz est une entité morbide d'observation exceptionnelle ; on peut évaluer à 180 environ le nombre de cas publiés dans la littérature médicale mondiale. Une étude minutieuse des observations relatées et des commentaires auxquels elles ont donné naissance permet, seule, de préciser le profil morbide de la maladie. Ces investigations rendent, en outre, possible, comparaison et travail statistique.

Nous avons trouvé mention de 200 observations environ, mais nous avons été dans l'impossibilité de consulter le texte original d'une trentaine.

Les 161 cas que nous avons pu étudier, dans les communications ou les travaux originaux qui leur sont consacrés, doivent, à notre avis, être répartis en trois groupes :

— Le premier (83 observations), très homogène, cliniquement et anatomiquement, comprend les observations typiques. Leur synthèse est à la base de la seconde partie de ce travail, consacré à la description de la Maladie de Moschcowitz.

— Le deuxième (19 observations) rassemble les cas rares où une Maladie de Moschcowitz, très probablement authentique, est associée à une autre affection. De ce fait, les particularités cliniques ou anatomiques relevées ne peuvent être, dans l'état actuel de nos connaissances, intégrées dans une description générale. Leur étude détaillée sera faite dans le Chapitre II de notre troisième partie.

— Le troisième groupe (59 observations) comprend celles qui ne nous apparaissent pas devoir être retenues, pour des raisons qu'il nous faut préciser.

Nous avons éliminé du cadre de la maladie tous les cas dont le compte rendu ne permet pas de retrouver les indiscutables signes cliniques, biologiques et anatomiques qui définissent la Maladie de Moschcowitz. Ainsi sont éliminées les observations faisant état de lésions vasculaires disséminées, mais sans anémie importante. Ou encore celles où l'anémie hémolytique est due à une autre affection : drépanocytose, anémie hémolytique par auto-anticorps, maladie de Marchiafava-Micheli, lupus érythémateux, etc...

L'absence de contrôle anatomique nous a également fait rejeter nombre d'observations. La carence de critères morphologiques est d'ailleurs variable. Tantôt elle est totale : rien n'appuie alors le diagnostic. Pourquoi parler de Maladie de Moschcowitz et non d'anémie aiguë avec purpura, type Lederet-Brill ?

Tantôt elle est partielle : il n'y a pas de vérification nécropsique, seuls sont donnés les protocoles de biopsie; le problème est particulièrement difficile à résoudre, lorsque le seul examen est celui d'une rate enlevée chirurgicalement; et deux questions sont immédiatement soulevées :

— S'agit-il vraiment d'une Maladie de Moschcowitz ou bien d'une anémie hémolytique curable par la splénectomie ? Hypothèse que semble appuyer le contexte biologique.

— La Maladie de Moschcowitz est-elle curable par splénectomie ?

Il existe, en effet, quelques observations récentes de guérison ou de stabilisation de cette affection, dans la règle mortelle. L'authenticité en paraît plausible; mais la description miscroscopique des lésions ne nous a pas permis de faire nôtre ce diagnostic.

Nous n'insisterons pas enfin sur quelques observations rangées dans ce troisième groupe, où une interprétation erronée des lésions vasculaires est à la base du diagnostic posé.

En réalité, la plupart des observations ainsi éliminées du cadre de la Maladie de Moschcowitz sont discutables à de multiples points de vue, biologique, clinique, anatomique.

Ainsi, nous avons préféré les grouper dans un tableau d'ensemble en suivant l'ordre chronologique. Nous y indiquons les éléments, à notre avis discordants, et dans la mesure du possible, le diagnostic qui nous a paru opposable à celui des auteurs (Tableau I).

L'examen de ce tableau permet quelques remarques.

Au début, la Maladie de Moschcowitz était surtout confondue avec certaines collagénoses. Le diagnostic se fait, le plus souvent, au détriment du L.E.D., car cette collagénose s'accompagne souvent d'anémie hémolytique et la découverte de l'élément caractéristique, la cellule L.E. n'a été utilisée, d'un point de vue pratique, qu'en 1950.

Plus rarement, c'est la P.A.N. qui est méconnue et l'interprétation inexacte de ses lésions vasculaires, grossièrement analogues à celles de la Maladie de Moschcowitz, est ici source d'erreur.

Actuellement, la plus grande finesse des examens hématologiques permet de préciser l'étiologie de nombreuses anémies hémolytiques et la possibilité d'erreur de diagnostic est, de ce fait, très diminuée.

L'état d'esprit dans lequel nous avons accompli cet indispensable travail critique peut se résumer ainsi : le diagnostic de Maladie de Moschcowitz ne doit être avancé ou envisagé que si l'on ne met en évidence aucun fait clinique, biologique ou anatomique susceptible de rattacher les troubles présentés à une affection connue. Une telle sévérité nous a paru indispensable, pour établir une nosographie irréfutable de la Maladie de Moschcowitz.

Le tableau II groupe les 83 cas sur lesquels nous nous sommes appuyés pour établir les caractéristiques de la Maladie de Moschcowitz. Nous avons jugé utile d'y transcrire toutes les publications faisant état d'un de ces cas, même s'il a déjà été signalé par un autre auteur; ceci simplifie les recherches bibliographiques et évitera une surestimation de la fréquence de la Maladie.

TABLEAU I

Observations non utilisées pour définir la Maladie de Moschcowitz

Noms	Date	Particularités cliniques	Particularités anatomiques	Diagnostic
GITLOW (2e)	1939	Pas d'anémie.	Endopéricardite.	L. E. D.
BROWN	1946	Pas d'anémie.	Endocardite bactérienne.	L. E. D.
VANUCCHI	1949		*Pas d'autopsie.*	
GORE (5e)	1950	Sicklémie - Pas de thrombopénie.		Thalassémie.
BEIGELMANN (1er)	1951	Aplasie médullaire.	Polysérite, infarctus multiples	L. E. D.
BEIGELMANN (2e)	1951	Asystolie pure.	Lésions uniquement cutanées.	Néorickettsiose (?)
GARDNER (2e)	1951	Anémie sphérocytaire. Coombs +++. Rémission par splénectomie.	*Pas d'autopsie.*	Anémie hémolytique.
MEACHAM (2e)	1951	H.T.A. maligne - Evol. longue - Rémission par splénectomie.	Thromboses cérébrales - Endocardite végétante.	Endocardite.
SYMMERS-GILLET	1951	Périartérite noueuse.	H. T. A. - Silicose.	Multiples.
WALLACE (1er)	1951	Pas d'anémie.	Lésions de périartérite noueuse.	P. A. N.
WALLACE (2e)	1951	Pas d'anémie.	Pas de lésions diffuses.	Glomérulonéphrite aiguë.

Noms	Date	Particularités cliniques	Particularités anatomiques	Diagnostic
BARONDESS (2e)	1952	Rétrécissement mitral.	Infarctus multiples.	Cardiographie et thrombose intracardiaque.
CASE RECORD Mas. Gen. Hosp.	1952	Anémie réversible.	Infarctus du myocarde - Lésions uniquement cardiaques.	
COMESS	1952	Pas de purpura - Pas de S. neurol.	Nécrose corticale des reins - Pancréatite aiguë.	Pancréatite aiguë par artériosclérose.
MONROE	1953	Evol. en 5 mois - Pas d'ex. hématologiques.	Glomérulonéphrite hémorragique proliférative.	Intolérance aux sulfamides.
RITAMA	1953	Anémie réversible par spénectomie.	Nécroses fibrinoïdes disséminées.	L. E. D.
VASSAR (4e)	1953	Pas d'anémie - Embolies artérielles des M. I.	Endocardite végétante mitrale.	Endocardite et embolies multipes.
VASSAR (6e)	1953	*Idem.*	*Idem.*	*Idem.*
VASSAR (7e)	1953	H. T. A. maligne.	Infarctus du myocarde - Endocardite végétante.	Endocardite - Embolies multiples - H. T. A. maligne.
ELLISON	1954		*Autopsie partielle* - Thromboses veineuses.	
LASZLO	1955	Cellules L. E. +.	Nécroses fibrinoïdes disséminées.	L. E. D.
BIGNAMI	1956	Tests de Ham et de Crosby +.	Lésions uniquement rénales et cardiaques.	Anémie hémolytique type Marchiafava-Micheli.
DELBECKE	1956	Syndrome rénal plus qu'anémique	*Pas d'autopsie.*	Néphroanémie.
MOREY	1956		*Pas d'autopsie.*	
RITZ	1956	Coombs ++ - Splénectomie.	Description succinte.	Maladie de M. possible.
WILE (1er)	1956		*Pas d'autopsie.*	
BAEZ	1957	Coombs ++ - Fragilité globulaire.	Lésions très discrètes.	Anémie hémolytique acquise.
CARBONERA	1957	Anémie discrète.	Thrombose des troncs veineux.	Thrombophlébites des sinus veineux du crâne avec embolies.
CLEMENT	1957	Hémolysine active en milieu acide.	Lésions uniquement rénales.	Anémie type Marchiafava-Micheli - Néphroanémie ?
CRAIG (1er)	1957	Syndrome néphro-anémique.	Nécrose corticale - Pas de lésions diffuses.	Syndrome de Gasser.

Noms	Date	Particularités cliniques	Particularités anatomiques	Diagnostic
LOHMULLER (2e)	1957		*Pas d'autopsie.*	
LUTTGENS	1957	Nécroses cutanées multiples - Anémie guérie par splénectomie.	Endocardite végétante mitrale - Tromboses cérébrales.	
NUSSBAUM	1957	Méningococcémie.	*Pas d'autopsie.*	Anémie hémolytique au cours d'une méningococcémie.
RODRIGUEZ	1957	Sphérocytose - Succès de la splénectomie.	*Pas d'autopsie.*	Anémie hémolytique congénitale.
SCALFFI	1957	Episodes subaigus.	*Pas d'autopsie.*	
SHAPIRO	1957	Coombs + - Succès de la splénectomie.	*Pas d'autopsie.*	Anémie hémolytique acquise.
SIEGEL	1957	Succès de la splénectomie - Cellules L. E. +.	*Pas d'autopsie.*	L. E. D.
DREYFUS	1958	Pas d'anémie - Tr. neurol. subaigus.	*Pas d'autopsie.*	
O'BRIEN (1er)	1958		*Pas d'autopsie.*	
O'BRIEN (2e)	1958	Toxicomane - Siklémie.		Drépanocytose.
O'BRIEN (3)	1958	Toxicomane - Siklémie - Pas de purpura - H. T. A.		Drépanocytose - H. T. A.
PATRASSI	1958		Tromboses cruoriques et non hyalines.	Thromboses vasculaires.
ROBINSON	1958	Poussées fébriles et leucocytose.	*Pas d'autopsie* - Biopsie : Lésions discutables.	Anémie aiguë infectieuse.
BURKE (1er)	1959	Succès de la corticothérapie.	Aucun contrôle anatomique.	
BURKE (2e)	1959	Succès de la corticothérapie.	Biopsie positive.	
FRICK (2e)	1959	Splénectomie, mais reprise des crises hémolytiques.	Examen anat. de la rate seule - *Pas d'autopsie.*	
FRICK (5e)	1959	Essai de vaccination D. T. chez un agammaglobulinémique.	Lésions uniquement rénales.	Nécrose corticale.
LORBER	1959	Syndrome rénal.	Diagnostic par capillaroscopie (!).	Néphroanémie.
PANAYOTOPOULOS	1959	Succès de la spénectomie.	Aucun contrôle anatomique.	

Noms	Date	Particularités cliniques	Particularités anatomiques	Diagnostic
RUBINSTEIN	1959	Succès de l'exsanguino - transfusion.	Aucun contrôle anatomique.	
BERNSTOCK	1960	Succès de l'héparinothérapie.	Aucun contrôle anatomique.	
BORNSTEIN	1960	Forme de longue durée.	Atteinte des gros vaisseaux.	Embolies multiples par endocardite mitrale.
DORANTES	1960	Microsphérocytose - Succès de la splénectomie.	*Pas d'autopsie.*	Anémie hémolytique congénitale.
GRUMBACH	1960		*Pas d'autopsie.*	Néphroanémie.
HILL (1er)	1960	Succès de la splénectomie.	*Pas d'autopsie.*	
HILL (3e)	1960	Trombose artère sous-clavière - Succès de la splénectomie.	*Pas d'autopsie.*	
FINESTONE	1961	Pas d'anémie - Insuffisance cardiaque.	Infarctus du myocarde.	Infarctus du myocarde et thrombose mésentérique.
Mc WINNEY (1er)	1962	Evol. sur 12 ans d'un syndrome néphroanémique.		Néphroanémie subaiguë.
Mc WINNEY (2e)	1962	S. rénaux prédominants.	Lésions uniquement rénales.	Néphroanémie.

TABLEAU II

Cas ayant servi de base à notre description

Noms	Date	Sexe	Age	Durée d'évolution	Début	Remarques
ADAMS	1948					Décrit trois cas de Fitzgerald (1947) et un de Trobaugh (1946).
ADELSON	1954	H.	44 ans	11 jours	Pâleur - Anémie.	Traitement par l'héparine.
ADELSON	1954	H.	14 ans	1 mois	Asthénie.	Splénectomie.
ADELSON	1954	F.	36 ans	5 jours	Infection respir.	
ALLISON (2e)	1957	H.	6 mois	3 jours	Diarrhée - Convulsions.	
ALTSCHULE	1942	F.	50 ans	15 jours		
ANTES	1958	H.	24 ans	18 jours	Asthénie - Infection O. R. L.	Vaccination antigrippale 10 j. avant le début.
BAEHR (1er)	1936	F.	9 ans	10 jours		Splénectomie.
BAEHR (2e)	1936	F.	18 ans	15 jours	Céphalées.	
BAEHR (3e)	9861	F.	22 ans	8 jours	Arthrite (?).	
BAEHR (4e)	1936	F.	48 ans	3 sem.		
BARONDESS (1er)	1952	H.	56 ans	4 jours	Céphalées - Doul. abdom.	Vaccination antitétanique 6 sem. avant le début.
BARONDESS (3e)	1952	F.	42 ans	14 jours	Asthénie.	Splénectomie.
BERNHEIM	1943	F.	33 ans	3 jours	Asthénie.	Antécédents de radiothérapie.
BERNHEIM-ROGET	1957	F.	12 ans	1 mois	Tr. digestifs.	Cas faisant l'objet de la thèse de Mlle Goudard.
BIGNAMI	1959	H.	23 ans	3 sem.	Perte de poids - Malaises.	
BLACKMANN	1952	F.	35 ans	15 jours	Asthénie - S. neurol.	R. A. A. dans les antécédents.
BOUSSER	1961	H.	12 ans	1 mois	S. digestifs.	Néphroanémie - Fait l'objet de la thèse de Mme Chaumereuil.
BRITTIMGHAM	1952	H.	35 ans	40 jours	S. digestifs.	Splénectomie.
CARTER	1947	H.	66 ans	10 jours	Aphasie.	Azotémie par abcès prostatique.
CHAUMEREUIL	1961					Cas de Bousser.
COOPER (2e)	1952	F.	48 ans	15 jours	S. neurol. - Subictère.	Diagnostic par biopsie médullaire.

Noms	Date	Sexe	Age	Durée d'évolution	Début	Remarques
CRAIG (2e)	1957	H.	11 ans	15 jours	Anémie.	
EHRICH	1949	F.	24 ans	5 jours		Glycosurie par nécrose Langerhansienne.
ENGEL	1947	F.	15 ans	2 temps, 5 mois, 8 jours	Syndrome infectieux traité par sulfamides.	Splénectomie : rémission d'un mois.
EPSTEIN	1948	F.	20 ans	15 jours	Asthénie.	
FITZGERALD (1er)	1947	H.	34 ans	5 sem.	S. digestifs - Purpura.	
FITZGERALD (2e)	1947	F.	27 ans	6 heures	Asthénie - Urticaire.	Antécédents complexes.
FRICK (1er)	1959	H.	52 ans	1 mois	Doul. abdom. - Aphasie.	Déficit en anticorps.
FRICK (3e)						Cas de Hunzicker (1957).
FRICK (4e)	1959					Cas de Gasser (1955).
GENDEL (2e)	1952	H.	31 ans	4 sem.	Ictère - S. rénaux.	Sensibilité à la pénicilline.
GITLOW (1er)	1939					Cas de Bach (1936).
GOLDENBERG	1950	F.	23 ans		S. psychiques.	
GORE (1er)	1950	F.	25 ans	15 jours	Ictère - S. neurol.	
GORE (4e)	1950	H.	44 ans	13 jours	Céphalées - Aphasie.	Saturnisme.
GOUDARD	1957					Cas de Bernheim (1957).
GREEN M.-A. (1er)	1949	H.	69 ans	1 sem.	Aphasie.	Vaccination antivariolique 1 sem. avant le début.
GREEN M.-A. (2e)	1949					Cas de Bernheim (1943).
GREEN M.-A. (3e)	1949	F.	33 ans	10 jours	S. neurol.	Splénectomie.
GREEN W.-S.	1953	F.	64 ans	18 jours	Dysphasie - S. digestifs.	
HARRISON	1958	F.	21 ans	3 jours.	S. neurol.	7 jours après accouchement difficile - Dégénérescence du tissu pancréatique insulaire.
HAUSER	1951	F.	20 ans	16 jours	S. neurol.	
HELLSTROM	1959	F.	45 ans	4 jours	Hématémèse.	
HILL (2e)	1960	H.	29 ans	10 jours	Purpura - S. neurol.	Splénectomie.
HUNZICKER	1957	F.	9 ans	8 jours	Asthénie - Purpura.	Cas repris par Frick.

Noms	Date	Sexe	Age	Durée d'évolution	Début	Remarques
KINGSLEY	1953	F.	33 ans	15 jours	Céphalées - Vertiges.	Splénectomie.
KORNFELD (1er)	1958	F.	16 ans		Asthénie.	
LADWIG	1953	H.	33 ans	6 jours	Moeléna.	
LOHMULLER	1957	H.	35 ans	2 jours	Anémie - Céphalées.	Dermatose dans les antécédents.
MARCH	1954	H.	29 ans	18 jours		
MEACHAM (1er)	1954	F.	54 ans	17 jours	S. digestifs.	Splénectomie.
MENDELOFF	1955	H.	61 ans	10 jours	S. neurol.	
MINER	1955	F.	30 ans	12 jours	Asthénie.	Début 12 jours après accouchement.
MOSCHCOWITZ	1925	F.	16 ans	15 jours	S. neurol. - Douleurs articulaires.	Cas princeps.
O'BRIEN (3e)	1958					1er cas de Reisfield.
O'BRIEN (5e)	1958					2e cas de Reisfield.
PAGEL (4e)	1949	F.	74 ans	10 jours	Anémie.	
PROKS (1er)	1955	H.	26 ans	8 jours	Gingivorragie - Epistaxis.	Travail dans le benzol : agranulocytose.
RACKOW	1952	H.	32 ans	3 jours	Epilepsie.	
RADNAï (1er)	1954	F.	28 ans	13 jours	Métrorragie.	
RADNAï (2e)	1954	F.	33 ans	10 jours	Anémie - S. neurol.	
RECANT	1959	F.	38 ans	15 jours	Céphalées - Purpura.	
REISFIELD (1er)	1959	F.	32 ans	4 jours	S. neurol. - Asthénie.	Enceinte 6 mois : accouchement prématuré - thromboses des villosités.
REISFIELD (2e)	1959	F.	31 ans	15 jours	S. digestifs et rénaux.	Enceinte - B. W. + Afibrinémie.
REVILL	1954	H.	38 ans	8 jours	Doul. abdom.	Ulcérations des M.I. depuis 6 mois.
ROSELLO	1954	F.	20 sem.	13 jours	S. digestifs - Température élevée.	Cas le plus jeune.
ROTTER	1950	F.	32 ans	8 jours	Hématémèse.	Lésion cutanées 1 mois av. traitement aux sulfamides.
ROYER	1960	H.	7 ans	3 sem.	Anémie.	
SANSONE	1961	H.	10 ans	1 mois	S. digestifs.	
SHARNOFF (1er)	1957	F.	37 ans	15 jours	Métrorragie.	
SHARNOFF (2e)	1957	F.	40 ans	6 jours	S. digestifs.	

Noms	Date	Sexe	Age	Durée d'évolution	Début	Remarques
SHARNOFF (3e)	1957	F.	33 ans	40 jours	Pétéchies.	
SINGER	1947	F.	11 ans	6 jours	Infect. voies respiratoires.	Hématomes sous-duraux.
SINGER	1950	F.	25 ans	22 jours	Asthénie.	
STONE	1954	H.	25 ans	7 jours	Asthénie - Ictère.	Température très élevée.
STUART	1956	F.	46 ans	3 jours	Syncope - Vomissements.	Antécédents rénaux lors d'une grossesse.
SYMMERS (1er)	1952	H.	32 ans	3 jours	Grippe - Dyslexie.	
SYMMERS (2e)	1952	H.	27 ans	3 jours	Coma.	Début 15 jours après opération hernie inguinale.
SYMMERS (1er)	1956	H.	47 ans	8 jours	Adénopathies.	Pas de purpura - Adénopathies très importantes.
SYMMERS (2e)	1956	F.	21 ans	7 sem.	S. neurol.	Pas de purpura - Réaction aux sulfamides.
SYMMERS (3e)	1956	F.	15 ans	1 jour	Appendicite.	1 mois après appendicectomie.
TACKET (1er)	1952	H.	45 ans	3 sem.	Iridocyclite.	Splénectomie.
TACKET (2e)	1952	H.	54 ans	8 jours	Aphasie.	Tuberculose 4 ans auparavant.
TROBAUGH	1946	H.	24 ans	15 jours	Hématurie.	
VASSAR (3e)	1953	F.	32 ans	Quelques heures	S. digestifs.	Ulcérations gastriques.
VASSAR (5e)	1953	F.	40 ans	1 mois	Asthénie - Nausées.	Coombs indirect +.
WASSERMANN	1958	F.	19 ans	2 mois	Ictère.	Hémoglobinurie - Coombs indirect +.
WILE	1948					Cas de Singer (1947).
WILE (3e)	1956	F.	5 ans	20 jours	S. digestifs et hématologiques.	Deux poussées successives.
ZISCHINSKY	1961	F.	15 ans	17 jours	Asthénie - Vomissements.	

DEUXIEME PARTIE

Étude synthétique de la maladie de Moschcowitz

CHAPITRE I

ASPECTS CLINIQUES DE LA MALADIE DE MOSCHCOWITZ

Nous avons précisé la symptomatologie de la Maladie de Moschcowitz à partir des 83 cas rassemblés dans le Tableau II, d'aspect très homogène, en ne tenant compte, ni des observations où le diagnostic n'était pas prouvé (Tableau I), ni de celles où existe une association morbide (Tableau V) ; l'étude de la répartition chronologique de ces 83 cas, résumée dans le Tableau III, permet quelques remarques d'ordre statistique.

TABLEAU III

Etude statistique de la Maladie de Moschcowitz

	0-10 ans	10-20 ans	20-30 ans	30-40 ans	40-50 ans	50-60 ans	60-70 ans	70 ans et plus	TOTAUX
HOMMES	2	3	8	8	4	3	3	0	31
FEMMES	6	12	9	17	5	1	1	1	52
TOTAUX	8	15	17	25	9	4	4	1	83

1° La Maladie de Moschcowitz est plus fréquente chez la femme (52 cas sur 83) ; cette prépondérance du sexe féminin est nette dès les premières décades puisque sur 23 cas concernant des sujets de moins de 20 ans, il s'agit 18 fois de filles.

2° La période d'activité génitale est celle qui semble favoriser la survenue de la maladie.

3° Les âges extrêmes de la vie sont relativement épargnés. Nous envisagerons dans notre troisième partie les problèmes posés par les formes

du sujet âgé et par celles de l'enfant, c'est-à-dire essentiellement les rapports existant entre Maladie de Moschcowitz et syndrome urémique-hémolytique : néphroanémie ou syndrome de Gasser.

La plupart des documents ne mettent pas en évidence *d'antécédents* nets : il s'agira, le plus souvent, d'infection des voies aériennes supérieures, d'épisode diarrhéique, d'éruption cutanée, survenues dans les six mois précédant la maladie ; aussi, fréquemment, on ne relève rien et le début est inopiné.

Il existe, cependant, quelques observations faisant état, dans les mois précédents, de particularités remarquables : injection de sérum antitétanique (Barondess 11), vaccination antivariolique (Green 70) et antigrippale (Antes 8), traitement de désensibilisation par protéinothérapie (Tacket 167), sensibilité aux sulfamides (Engel 52, Symmers 164, Fitzgerald 57), à l'iode (Ehrich 50).

Il s'agit là de faits rares, statistiquement peu significatifs, mais qui constituent un des arguments permettant de rattacher la Maladie de Moschcowiz aux collagénoses, par l'intermédiaire des états d' « hypersensitivité ». Nous verons dans notre chapitre anatomopathologique les arguments opposables à cette hypothèse ; mais, sans établir une relation de cause à effet *direct* entre hypersensitivité et Maladie de Moschcowitz, on peut considérer que ces réactions « allergiques », au sens large du mot, entraînent des réactions humorales susceptibles de précipiter le déclenchement de la maladie.

Le *début* de l'affection est, le plus souvent, insidieux et ne peut être précisé avec certitude ; il est donc inutile de décrire un début et une phase d'état ; tout au plus peut-on parler de signes d'appel. Il s'agit le plus souvent d'un affaiblissement graduel de l'état général, avec pâleur progressive, céphalées, parfois douleurs abdominales.

Plus rarement, une hémorragie sera le premier symptôme : hémorragie gastro-intestinale, hématurie, ménorragie surtout ; il semble, là encore, qu'il n'y ait pas de rapports immédiats mais que les perturbations humorales menstruelles (rappelons l'hypothrombocytémie constatée normalement durant cette période) jouent un rôle aggravant.

Il importe, enfin, de connaître la fréquence des signes neurologiques comme signes d'appel : ils peuvent facilement mener à une erreur de diagnostic : hémiplégie, monoplégie, aphasie, coma vigil sont fréquemment rencontrés ; leur régression spontanée est un élément particulier, beaucoup plus évocateur que leur type, ou leur topographie. De même, tout peut commencer par un épisode confusionnel ou onirique.

Quel que soit le symptôme initial, asthénie, hémorragie, trouble neuropsychiatrique, *l'examen* permettra de constater le groupement des signes cliniques de la maladie et donc d'en évoquer le diagnostic.

D'emblée, le simple aspect d'un malade atteint de la Maladie de Moschcowitz indique, le plus souvent, aux yeux les moins avertis, la gravité de l'affection. Le sujet, pâle, dyspnéique, aux muqueuses décolorées, se présente comme un anémique, dont l'état réalise un type d'urgence médicale.

Il s'agit le plus souvent dans ce cas de formes sans signes d'appel

où seule la détérioration de l'état général a conduit à l'examen médical. Le tableau est évidemment moins alarmant lorsqu'on voit le malade plus tôt, pour un des symptômes indiqués plus haut.

Quelle que soit, néanmoins, la gravité des signes généraux ou l'importance des signes fonctionnels, que l'aspect du malade impose ou non de premier abord un pronostic sombre, certains signes se retrouvent dans tous les cas et forment l'ossature séméiologique de la Maladie de Moschcowitz.

L'anémie est intense, décolorant muqueuse et téguments, ceux-ci ont parfois une teinte jaunâtre subictérique. Plus rarement est noté un ictère franc.

Le syndrome purpurique est généralement net : ecchymoses très étendues ou pétéchies sont réparties sur les membres et le tronc, sans localisation préférentielle, sans topographie radiculaire ou nerveuse. Les hémorragies au niveau des muqueuses viennent encore aggraver cet ensemble hémorragique : épistaxis, gingivorragies, surtout méno-métrorragies.

Une élévation thermique accompagne cette anémie et ce syndrome purpurique. La fièvre est, le plus souvent, modérée entre 38° et 39° C. Plus rarement s'observe une hyperthermie franche autour de 40° C.

L'examen physique ne permet pas de recueillir de signes pathognomoniques.

Dans 30 % des cas, le foie, indolore et ferme, déborde le rebord costal d'un travers de doigt. Cette constatation est d'importance, car, en règle, un purpura aigu idiopathique n'est pas facteur d'hépatomégalie. La splénomégalie est moins constante. Dans quelques cas est signalée une hypertrophie des ganglions lymphatiques périphériques. Celle-ci peut, exceptionnellement, dominer tout le tableau clinique. Symmers (164) rapporte l'observation d'un homme de 46 ans chez qui l'apparition d'adénopathies multiples commande un examen biopsique : celui-ci révèle des lésions vasculaires caractéristiques et fait porter le diagnostic de Maladie de Moschcowitz. Ce malade avait subi, dix ans auparavant, une splénectomie pour une rupture traumatique de la rate et la réaction ganglionnaire peut être interprétée comme un phénomène de suppléance.

L'examen du système respiratoire ne révèle aucune altération. Celui du système cardiovasculaire montre les modifications habituelles au cours des anémies sévères : hypotension, tachycardie, assourdissement des bruits du cœur, souffle systolique fonctionnel, parfois bruit de galop.

Nous avons déjà signalé la quasi-constance d'une hémorragie par voie vaginale et sa valeur comme symptôme d'alarme ; l'examen génital ne montre cependant rien d'anormal et élimine une possible cause locale, gynécologique, à l'anémie.

Il existe constamment une hématurie, d'importance variable, microscopique ou évidente ; une hémoglobinurie est plus rare. Jamais, cependant, l'atteinte rénale ne constitue l'essentiel du tableau morbide.

La fréquence et le polymorphisme des atteintes neurologiques ou psychiques ont déjà été indiqués. Des céphalées, une désorientation sont quasi-constantes ainsi que des crises comitiales, généralisées et rarement

de type Bravais-Jacksonnien. Les quelques données électroencéphalographiques font état, soit de souffrance corticale diffuse (154), soit, plus rarement, de lésions en foyer, pseudo-tumorales (70).

La ponction lombaire ramène un liquide normal, tant au point de vue cytologique que chimique.

Un œdème papillaire ou des nodules dysoriques sont parfois rencontrés à l'examen ophtalmoscopique ; les hémorragies ou une thrombose de la veine centrale de la rétine sont plus rares.

Ces signes physiques sont parfois assez discrets pour rendre délicat le diagnostic dans les formes à début camouflé. Il faut savoir remarquer chez un malade vu pour un syndrome neurologique évident, la présence de quelques taches purpuriques, d'un subictère, d'une décoloration des muqueuses, d'un état fébrile.

Le tableau IV, adaptation en fonction des cas les plus récents, des données d'Antes (8), indique la fréquence avec laquelle on rencontre les divers signes.

TABLEAU IV

Fréquence des divers symptômes cliniques

Pâleur	90-100	%	des	cas	S. neurologiques	50	%	des cas
Hyperthermie	90-100	%	—	—	S. psychiatriques	50	%	— —
Purpura	80	%	—	—	Céphalées	40	%	— —
Asthénie	60	%	—	—	S. digestifs	30-30	%	— —
Subictère	50	%	—	—	Hépatosplénomégalie	20-30	%	— —
					Hémorragie isolée	10	%	— —

L'évolution de la maladie ne va pas modifier considérablement son tableau clinique. On assistera à une aggravation progressive de l'anémie et donc des troubles qu'elle provoque : dyspnée, tachycardie, affaiblissement extrême. Les signes neurologiques vont apparaître, s'ils n'étaient encore présents : la Maladie de Moschoowitz a, tôt ou tard, un retentissement sur les centres cérébraux, soit déficit, soit crises comitiales, soit association des deux. Cette atteinte nerveuse est, en dernier lieu, la cause de la mort la plus fréquente au cours, soit d'un coma, soit d'une crise comitiale.

Une hémorragie incontrôlable représente la cause de léthalité que l'on trouve signalée en deuxième position.

L'insuffisance rénale aiguë représente une façon de mourir assez rare, comme nous le verrons dans notre étude des formes cliniques : ceci distingue nettement la Maladie de Moschcowitz des syndromes néphro-anémiques de l'enfant, où l'azotémie terminale est la règle.

L'évolution vers la mort est généralement rapide ; elle est difficile à évaluer, car sa durée est fonction du début de la maladie et nous avons vu les difficultés que représente la détermination de ce dernier. C'est dire que les chiffres colligés dans le Tableau II sont sans doute sujet à caution. On peut néanmoins admettre que la durée de l'affection est en moyenne d'une quinzaine de jours après la mise en œuvre de la thérapeutique ; les cas rapportés comme évoluant depuis plus d'un mois ont généralement une phase prodomique assez longue, sans anémie aiguë ni troubles neurologiques.

L'évolution rapide, sans modifications sensibles du tableau initial, spontanées ou secondaires à la thérapeutique, complète un ensemble symptômatique hautement évocateur : anémie et purpura fébrile, troubles neuropsychiques fugaces et variables.

La seule clinique est impuissante à affirmer le diagnostic ; elle doit, avant tout, orienter les recherches biologiques de façon à cerner de plus près le diagnostic de Maladie de Moschcowitz.

CHAPITRE II

ETUDE BIOLOGIQUE

L'examen clinique, nous venons de le voir, permet d'évoquer le diagnostic de Maladie de Moschcowitz, par l'association des maîtres symptômes : anémie fébrile, syndrome purpurique, troubles neuro-psychiques difficiles à systématiser.

Les divers examens de laboratoire ont deux résultats différents : d'une part, ils authentifient les signes biologiques de l'affection : anémie hémolytique et purpura thrombopénique sans cause décelable ; d'autre part, ils permettent d'apprécier le retentissement de ces altérations sanguines sur l'organisme tout entier.

Nous envisageons successivement ces deux groupes d'examens, car leur importance est très inégale au point de vue pratique.

I. — EXAMENS INDISPENSABLES AU DIAGNOSTIC

Nous adoptons, comme fil conducteur dans la complexité des bilans biologiques, la définition que nous avons adoptée au début de ce travail, ce qui nous permet de considérer successivement les examens établissant l'existence de l'anémie, ceux montrant son caractière hémolytique, ceux rattachant le purpura à une thrombopénie et enfin les diverses recherches étiologiques.

— *Il y a une anémie* :

Le nombre des G.R. suit étroitement l'intensité clinique de l'anémie. C'est dire que, suivant la précocité du premier hémogramme, on trouvera des chiffres allant de un à quatre millions de G.R./cc. En cours d'évolution, la numération globulaire présente des variations brusques et une élévation labile secondaire aux transfusions.

Si l'on fait abstraction de ces fluctuations thérapeutiques intenses mais de brève amplitude, il existe un parallélisme net entre la baisse des hématies et l'évolution clinique, et, le plus souvent, le décès suit une chute rapide des G.R.

— *La forme des hématies* est très évocatrice, sinon de la Maladie de Moschcowitz du moins d'un processus hémolytique aigu : il y a très peu de formes normales, mais une anisocytose considérable ; les hématies ont une silhouette en cimier de casque, en fer de lance, en débris triangulaires justifiant pleinement l'appellation de microschizocytose. La microsphérocytose est moins fréuemment signalée; pour Singer (155), elle surviendrait par poussées transitoires. Un tel bouleversement de l'aspect des hématies n'est pas absolument spécifique de la Maladie de Moschcowitz, mais il est rarement observé avec une telle intensité dans d'autres affections hématologiques. Sa constatation est d'un appoint important pour le diagnostic. L'anémie est normochrome, ce qui la distingue des anémies hémolytiques congénitales.

— L'existence de *formes jeunes* est la dernière notion fondamentale que l'on peut retirer de l'hémogramme. Réticulocytose notable, normoblastose, polychromatophilie indiquent une hyperactivité médullaire.

Il s'agit donc d'une anémie associée à une déformation considérable des hématies et à des signes d'hyperactivité médullaire.

Le *myélogramme,* montrant une moelle hyperplasique sans altération de la lignée blanche indique bien qu'il s'agit d'une atteinte érythrocytaire périphérique, et non d'une aplasie.

— *C'est une anémie hémolytique* :

Les divers signes morphologiques : déformation des hématies, réticulocytose, sphérocytose sont très évocateurs d'un processus hémolytique. Celui-ci sera confirmé par les altérations du métabolisme pigmentaire : bilirubinémie indirecte augmentée, élévation de l'urobilinogène urinaire et fécal. Plus rarement, une hémoglobinurie et une élévation de l'hémoglobinémie indiquent une hémolyse intra-vasculaire. Les signes biologiques sont souvent plus nets que les classiques signes cliniques : subictère et splénomégalie.

Nous rapportons plus en détail, dans la rubrique consacrée à la recherche étiologique, les diverses hypothèses soulevées par cette hémolyse.

— *Le purpura est thrombopénique* :

La numération plaquettaire, qu'elle soit directe ou indirecte, indique une baisse considérable de leur taux. La diversité des méthodes utilisées, les fluctuations en cours d'évolution rendent illusoires la comparaison des résultats apportés. Cette atteinte plaquettaire n'a d'ailleurs pas la sévérité et la rigueur de la destruction érythrocytaire ; souvent, elle s'atténue en cours d'évolution et est rarement responsable de la mort du malade.

— *Les recherches étiologiques sont infructueuses* :

On le voit, il est assez facile de caractériser l'anémie et le purpura.

Il faut, en outre, s'assurer qu'aucun des mécanismes actuellement connus ne permet de les expliquer. C'est ce que montrent les examens utilisés couramment dans l'étude des anémie hémolytiques.

— *Il n'y a pas d'auto-anticorps* et le test de Coombs est toujours négatif. Les quelques observations en contradiction avec la règle générale sont douteuses par ailleurs et ne peuvent diminuer sa valeur ; le test de Coombs indirect est parfois positif mais ce résultat est beoucoup moins significatif. On ne distingue donc pas de facteur humoral responsable de l'hémolyse.

— L'importance de l'altération morphologique des hématies conduit à supposer l'existence d'une lésion primitive des hématies : seules les hémoglobinoses majeures (drépanocytose et thalassémie majeure) en représentent de comparables.

— La résistance aux solutions hypotoniques est constamment diminuée, sans avoir l'importance ni la régularité de celles rencontrées dans l'anémie hémolytique, type Minkowski-Chauffard. Plus intéressante, mais plus délicate à apprécier, est la fragilité globulaire, vis à vis des agressions mécaniques. Singer (155) note en outre, la résistance des hématies à l'hémolyse acide (Test de Dacie) et aux lysocithines.

— On ne trouve donc aucune cause, corpusculaire ou sérologique à l'hémolyse et, les diverses études pratiquées *in vivo*, plus complexes, n'ont guère apporté d'éclaircissement : la durée de la vie des hématies a été mesurée par diverses méthodes : transfusion de globules marqués au Cr 51 (26) ou identifiables sérologiquement (2) ; la demi-vie, ainsi mesurée, varie entre 2 et 6 jours. D'ailleurs la brièveté des rémissions obtenues par les transfusions indique bien l'intensité de la destruction d'hématies venant de sujets sains.

L'organisme de sujets atteints de Maladie de Moschcowitz est donc le siège d'un processus détruisant les hématies, quelles qu'elles soient, par les voies normales (comme le montre l'élévation de la bilirubinémie indirecte) et par une hémolyse intra-vasculaire (hémoglobinurie et élévation de l'hémoglobinémie), sans que l'on puisse encore mettre en évidence dans le plasma d'éléments hémolysants ou agglutinants.

Il est tentant de considérer avec Dameshek (43) que la destruction des hématies est secondaire à leur altération morphologique entraînant une diminution de leur résistance mécanique ; les crises hémolytiques de la drépanocytose offrent un exemple de la liaison existant entre altérations morphologiques et fragilité mécanique. L'identification du facteur responsable de la déformation des hématies transfusées fera faire un progrès décisif dans la connaissance de la Maladie de Moschcowitz.

Le mécanisme de la thrombopénie parait plus simple : il n'y a, dans le plasma, aucun anticorps antiplaquettaire et la perfusion à un sujet sain de sérum de Maladie de Moschcowitz n'entraine pas de syndrome purpurique, comme cela se voit dans les purpuras thrombopéniques « allergiques » (26). Par ailleurs, le myélogramme montre des mégacaryocytes abondants; certains, notamment Gendel (14) et Adelson (2) leur ont décrit des altérations morphologiques : vacuolisation cytoplasmique, absence de maturation plaquettaire. Elles n'ont pas été retrouvées ultérieurement, et

correspondent peut-être à des troubles de différenciation provoqués par l'hyperfonctionnement médullaire.

L'hypothèse proposée par Baehr nous paraît la plus plausible : le déficit plaquettaire est provoqué par les multiples lésions vasculaires qui fixent tous les thrombocytes circulants ; elle est d'ailleurs admise par la majorité des auteurs.

En résumé, les examens indispensables au diagnostic de la Maladie de Moschcowitz sont de pratique courante : hémogramme, myélogramme, diagnostic de l'hémolyse et recherche d'auto-anticorps. Ils permettent, soit d'éliminer formellement ce diagnostic, soit de le poser avec plus de probabilité, en relevant l'association d'une anémie hémolytique, sans auto-anticorps et d'un purpura thrombopénique.

II. — LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Les diverses investigations biologiques pratiquées jusqu'à maintenant ne montrent pas de perturbations caractéristiques : le bilan de la crase sanguine donne des résultats variables : allongement du temps de saignement, trouble de la rétraction du caillot, qui traduisent le déficit plaquettaire ; le temps de coagulation est le plus souvent normal.

La lignée blanche est généralement peu modifiée : on constate souvent une réaction « leucémoïde » avec polynucléose, présence dans le sang de formes jeunes à noyaux en bâtonnet, parfois même de métamyélocytes. Mais jamais cette formule n'aiguille vers un diagnostic de leucose.

L'étude des protéines sanguines faite assez irrégulièrement, ne montre rien de particulier le plus souvent ; parfois, une élévation des globulines gamma est signalée. Il est peu probable cependant, qu'elle ait une importance pathologique puisque Frick a rapporté un cas de Maladie de Moschcowitz chez un sujet présentant un déficit en anticorp (10). Quelques observations signalent une chute de fibrinogène sanguin, en particulier, celle de Reisfield (132) qui concerne une femme enceinte, et indique l'incapacité des perfusions de fibrinogène à ramener à un taux normal ce dernier ; de même Dickenmann (46) rapporte une association de Maladie de Moschcowitz et d'afibrinogénémie ; malheureusement, il nous a été impossible de contrôler cette observation.

Rappelons l'absence d'altérations du L.C.R. que nous avons déjà signalée dans notre étude clinique, car elle contraste vivement avec les symptômes neurologiques si fréquents.

Tous les essais d'isolement d'agent microbien ou viral ont été, jusqu'à présent, infructueux.

Le bilan fonctionnel hépatique n'est pas perturbé de façon significative ; on trouve parfois signalé une élévation de la B.S.P. résiduelle, mais cet examen est sujet à caution chez des malades dont le sérum est coloré par l'ictère.

De même le fonctionnement rénal est conservé : il n'y a pas d'oligo-anurie, les urines renferment constamment des hématies, souvent de l'hémoglobine ; l'albuminurie est discrète ; une élévation modérée de l'azotémie est

fréquemment rapportée, mais l'urée urinaire subit une élévation parallèle. Cette azotémie est vraisemblablement secondaire à l'intense destruction globulaire, plus qu'à la localisation rénale de la M A T. Nous envisageons plus en détail, dans un autre chapitre, le problème des formes rénales de la Maladie de Moschcowitz.

Au terme de cette rapide étude des perturbations biologiques qu'entraine la Maladie de Moschcowitz, nous ne pouvons qu'avouer notre ignorance concernant le mécanisme de l'hémolyse ; et l'on peut même considérer que cette absence d'étiologie reconnaissable est le meilleur signe biologique de la maladie.

CHAPITRE III

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

I. — EXAMEN MACROSCOPIQUE

Les constatations faites à la table d'autopsie sont peu concluantes. La taille et le poids des organes n'ont subi que des modifications légères ; cependant, une splénomégalie discrète, une dilatation des cavités cardiaques sont d'observation fréquente.

Plus intéressante est la constatation de phénomènes hémorragiques submicroscopiques dans la plupart des organes : le foie, les reins, le myocarde, les séreuses, le cerveau sont les viscères où ils sont le plus fréquemment signalés. Leur aspect ne diffère en rien des taches purpuriques rencontrées à l'autopsie de sujets morts d'une atteinte infectueuse anguë ou d'insuffisance hépatique. La constatation de foyers de ramollissement ischémique est exceptionnelle.

L'étape macroscopique de l'examen anatomopathologique apparaît décevante, car elle est pratiquement superposable à celle de multiples affections ; elle n'en est pas moins indispensable :

— d'une part, elle permet de multiplier les prélèvements, ce qui donne sa pleine valeur à l'examen microscopique.

— d'autre part, elle oriente vers le diagnostic d'une autre affection : une polysérite et une endocardite évoquent une lupoérythémato-viscérite maligne, des infarctus multiples une périartérite noueuse, une nécrose hémorragique des surrénales un purpura fulminans, etc...

L'apparente intégrité des divers organes n'est donc pas un argument contre le diagnostic de T.T.P., bien au contraire, elle le renforce puisqu'elle élimine la plupart des autres maladies susceptibles d'entraîner un tableau clinique analogue.

II. — EXAMEN MICROSCOPIQUE

La lésion caractéristique de la Maladie de Moschcowitz est uniquement microscopique. Elle frappe les vaisseaux : nous employons, pour la désigner, le terme de « microangiopathie thrombotique » (M.A.T.) proposé par Symmers. Nous verrons plus tard les réserves que l'on peut faire sur l'exactitude de cette dénomination, utilisée dans un but de simplicité. Son aspect est identique dans tous les cas publiés. L'iconographie la plus démonstrative, parce que faite de photographies en couleur, se trouve dans la publication de Bernheim (14) ; il nous a paru superflu d'ajouter une contribution personnelle, sans aucune originalité, à des documents aussi démonstratifs.

1° *Description morphologique de la M.A.T.*

La M.A.T. peut se définir, en première approximation, comme une modification pariétale de certains vaisseaux sans oblitération de leur lumière. Seuls les vaisseaux de petit calibre, artérioles et capillaires, sont touchés. Il n'y a aucune atteinte de vaisseaux de moyen calibre : artères ou veines. Cette localisation différencie nettement la M.A.T. des atteintes vasculaires des collagènoses : artères de moyen calibre dans le cas de la P.A.N., atteinte diffuse du L.E.D.

Nous décrivons cette lésion, en suivant les étapes de l'examen microscopique, au faible, puis au fort grossissement, telle qu'elle apparaît après des colorations standard.

Dès le faible grossissement, deux altérations grossières sont notées : augmentation du diamètre extérieur du vaisseau et modification de sa lumière.

— Le diamètre vasculaire est doublé ou triplé et cet accroissement de taille nuirait à l'identification du vaisseau lésé, si l'on n'était aidé par des notions topographiques rendant anormale l'existence d'un vaisseau de grande taille à la périphérie d'un organe. De plus, on ne trouve pas à son voisinage de formation veineuse comparable. Il s'agit donc bien de la dilatation d'un vaisseau normalement de petit calibre.

— Mais cette dilatation n'est pas harmonieuse : elle n'atteint pas régulièrement la lumière artériolaire. Celle-ci est, au contraire, constamment déformée ; elle est, sur les coupes transversales, refoulée excentriquement en prenant une forme semi-lunaire.

Un plus fort grossissement précise la cause de cette modification, et la rattache à un épaississement de la paroi.

1° C'est sous l'intima que se trouve la lésion la plus importante sous la forme *d'un amas homogène, acidophile, normalement acellulaire* mais qui peut présenter cependant quelques variations dans son aspect microscopique ; s'il est le plus souvent homogène, hyalin, il a parfois une structure plus lâche, granuleuse, mais toujours acellulaire ; plus rarement, il est très dense, d'aspect feuilleté et contient alors quelques cellules.

Ces variations morphologiques évoquent des phénomènes de conden-

sation, de remaniement par vieillissement de la lésion. Nous envisageons ultérieurement les renseignements que fournissent les diverses réactions tinctoriales et histochimiques. Disons simplement ici qu'elles confirment l'homogénéité de la substance dont l'apparition, le fait essentiel de la M.A.T., explique les deux modifications signalées à l'examen au faible grossissement : augmentation du diamètre extérieur et déformation de la lumière vasculaire.

2° Une réaction endothéliale existe constamment au contact de cet amas : le plus souvent, il s'agit d'une tuméfaction de l'endothélium le recouvrant ; très rarement, une prolifération endothéliale isolée est signalée (33, 52, 119, 168).

Parfois, le dépôt hyalin contient des cellules dont le noyau allongé et clair est identique à celui des cellules endothéliales. Leur disposition curviligne dessine une série d'arcs de cercle concentriques, donnant l'aspect feuilleté signalé plus haut. Un tel aspect semble traduire une édification par étapes, chaque strate cellulaire indiquant un temps d'arrêt dans l'édification lésionnelle. Aucun argument morphologique ne permet d'attribuer à ces cellules une signification inflammatoire. Enfin, très rarement, il existe une interruption de l'intima en regard de l'amas acidophile ; rien ne le sépare du sang circulant dans le vaisseau ; sa structure est alors toujours granuleuse.

3° Avant d'étudier les modifications de la média, rappelons qu'au niveau de la jonction artériolocapillaire, celle-ci comprend seulement une couche de cellules musculaires lisses, séparées de l'intima par des fibres élastiques normalement discontinues : il n'y a pas de limitante élastique interne constituée. Cette structure peu organisée explique la facilité avec laquelle le vaisseau se laisse déformer par l'accroissement des amas sous intimaux.

Les modifications de la média ne sont que des modifications de disposition : elle est étirée, dilatée, mais sans altération de ses constituants, en particulier nécrose des cellules musculaires, ou infiltrat inflammatoire d'aucune sorte.

Cette absence de tout granulome oppose fondamentalement les lésions de M.A.T. et l'atteinte vasculaire des artérites : P.A.N., maladie de Horton, typhus, angéites « d'hypersensitivité », etc...

En résumé, la M.A.T. peut se définir comme une lésion artériolocapillaire avec présence, sous l'intima ou dans son épaisseur, d'un amas volumineux le plus souvent hyalin, déformant le contour du vaisseau sans l'oblitérer et ne s'accompagnant d'aucun signe d'inflammation.

Avant d'aborder l'étude histochimique de cette substance hyaline, nous pouvons tirer quelques conclusions de la seule morphologie :

— la M.A.T. n'est pas une lésion nécrotique comparable à l'artériolite de l'hypertension maligne ou aux atteintes vasculaires du L.E.D. : tous les éléments de la paroi y sont reconnaissables, et l'on ne peut pas parler de

nécrose fibrinoïde. L'appellation de « Verrucal angionecrosis » proposée par Allen (4) est donc inexacte.

— la M.A.T. n'est pas une angéite comparable à celle des rickettsioses, s'entourant d'un granulome plus ou moins bigarré; elle ne comprend même pas de réaction œdèmateuse interprétable comme une inflammation séreuse au sens d'Eppinger-Rössle. A fortiori, elle ne présente aucune analogie avec les lésions de la P.A.N. qui associe nécrose et réactions inflammatoires.

— la M.A.T. est morphologiquement comparable aux lésions des hyalinoses vasculaires observées couramment au cours de la sénescence; elle s'en distingue cependant par la dilatation vasculaire.

2° *Etude histochimique de la M.A.T.*

L'étude morphologique permet de considérer le dépôt sous-intimal comme étant le point de départ de la M.A.T. Tenter de préciser sa nature, et donc sa signification réelle, est le but de ce paragraphe.

Il n'a pas encore été effectué d'étude biochimique sur la M.A.T. et seules des colorations histologiques, puis des réactions histochimiques ont été appliquées.

Il nous paraît inutile de rapporter ici tous les résultats des divers auteurs ayant effectué une telle étude, car ils sont tous assez semblables entre eux.

Les travaux les plus récents sont ceux de Moore (116) faisant des essais complexes de digestion enzymatique, et ceux de Bechtelsheimer (12); on trouvera dans la publication de ce dernier l'étude la plus complète faisant état de 20 réactions colorées, de 26 réactions histochimiques et de 12 essais de digestion enzymatique. Nous indiquons simplement ici les conclusions concordantes de ces divers travaux : la substance déposée dans la M.A.T. correspond, au moins pro parte, à une glycoprotéine acidophile, car contenant des molécules d'arginine, résistant à toutes les diastases sauf à la pepsine. On ne retrouve ni fer, ni activité peroxydasique, ce qui élimine la participation des hématies à son édification.

Mais la définition histochimique que nous venons de donner s'applique aussi bien aux plaquettes qu'à la fibrine ou aux lésions de nécrose fibrinoïde t il est impossible actuellement de faire la différence entre ces diverses substances.

On sait d'ailleurs la labilité des plaquettes dans un thrombus et la difficulté de leur coloration : Stuart et Mc Grégor (159) ont effectué une étude comparative des affinités tinctoriales de la M.A.T., d'un exsudat fibrineux, et de plaquettes isolées. Seule, l'hématoxyline de Mallory permet une distinction en colorant les plaquettes en bleu, la fibrine et la M.A.T. en rouge ; mais la méthode d'isolement des thrombocytes a une importance considérable et, de l'aveu de ces auteurs, rend plus aléatoire une extrapolation aux plaquettes in situ.

Il est donc impossible d'affirmer ou de nier la nature plaquettaire de la M.A.T.

S'agit-il donc d'un foyer de nécrose fibrinoïde ou d'un amas de fibrine ?

Rappelons à ce propos les travaux de Craig et de Gitlin (41) :

— Les affinités tinctoriales de la fibrine sont fonction des protéines précipitant avec elle et la non-colorabilité par les méthodes type Weigert n'a pas de signification absolue.
— Les anticorps fluorescents antifibrine se fixent sur les lésions de nécrose fibrinoïde indiquant qu'elles contiennent une substance immunologiquement identique à la fibrine.
— Les anticorps antifibrine se sont fixés sur les lésions de M.A.T. dans les deux cas rapportés par ces auteurs, dont, au moins un est cliniquement indiscutable.

Les études histochimiques et immunologiques conduisent donc à reconnaître la présence de fibrine dans la lésion de M.A.T.

Il y a-t-il eu exsudation de fibrine entre l'endothélium et la média (96), ou y a-t-il eu recouvrement d'un thrombus pariétal par l'endothélium, dont on connaît la grande plasticité ?

— Le caractère organisé de la M.A.T., les aspects stratifiés qu'elle présente parfois, l'absence de tout élément nécrotique ou inflammatoire à son niveau, nous font pencher pour la seconde hypothèse.

La M.A.T. nous apparaît donc provoquée par la formation d'un thrombus « blanc », de conglutination, à la jonction artériolocapillaire, qui s'accroît sans se transformer en thrombus « rouge » oblitérant.

Cette conclusion nous amène à envisager l'histogénèse de la M.A.T.

3° *Histogénèse de la M.A.T.*

Un rappel de l'évolution des idées concernant la Maladie de Moschcowitz est indispensable pour situer les différentes théories de la genèse de M.A.T. Moschcowitz (118), en 1926, pense être en présence d'une forme particulière des anémies aiguës fébriles décrites par Brill, son Collègue au Mount Sinaï Hospital. Il n'a pas noté de thrombopénie et interprète les thrombi hyalins comme étant des restes d'hématies agglutinées.

En 1936, Baehr, Klemperer et Schiffrin (9) rapportent quatre nouveaux cas. L'absence de fer et d'hémoglobine dans les lésions vasculaires leur paraît s'opposer à l'hypothèse pathogénique de Moschcowitz. Ces auteurs insistent sur l'existence de thrombopénie dans leurs observations et l'expliquent par la formation de multiples thrombi fibrino-plaquettaires. Cette thrombose intravasculaire disséminée leur paraît se rapprocher du « phénomène de Schwartzmann généralisé », étudié à la même époque par Baehr et Gerber, dans le même Mount Sinaï Hospital.

Il fallait cependant préciser la cause de cette thrombose et deux théories furent d'abord en présence :

L'une invoquait une altération primitive du sang : excès de globuline antihémophilique ou insuffisance de l'antithrombine plasmatique (Carter, 33), toxine « thrombine-like » (Bernheim, 15).

L'absence de toute vérification biologique et la vogue des collagènoses font abandonner cette hypothèse pour celle qui insiste sur une lésion vasculaire pré-existante.

Gore surtout (68) décrit en 1950 une lésion préthrombotique : accu-

mulation d'une substance P.A.S. sous l'intima, qui, en gonflant, fait irruption dans la lumière vasculaire, et y provoque un thrombus blanc.

Par la suite, Orbison (123) interprète la M.A.T. comme une formation anévrysmale secondaire à la destruction de la paroi vasculaire par cette lésion préthrombotique. Dans le même esprit, Symmers (162) propose l'appellation de microangiopathie thrombotique pour marquer l'existence d'une atteinte vasculaire provoquant la thrombose. Tout récemment encore, Morre et Schœnberg (116) interprètent la M.A.T. comme étant la traduction d'une hypersécrétion par l'endothélium de mucopolysaccharides acides et refusent toute importance au phénomène thrombotique.

Ce rappel des diverses théories nous montre qu'après avoir été la seule envisagée, la théorie « thrombotique » de la M.A.T. tend, actuellement à être abandonnée en faveur de l'hypothèse d'une atteinte vasculaire diffuse.

Il nous paraît cependant utile de faire de sérieuses réserves sur cette opinion en nous basant sur des données uniquement anatomo-pathologiques.

— Nous avons déjà remarqué que la M.A.T. n'était absolument pas assimilable à une atteinte nécrotique ou inflammatoire de la paroi vasculaire : pas de granulome, pas de souffrance cellulaire ni de nécrose fibrinoïde. L'interprétation d'Orbison, en faisant un anévrysme, ne repose pas sur des bases très solides, puisque les fibres élastiques sont normalement interrompues et de disposition irrégulière à ce niveau ; leur fragmentation n'indique donc pas une atteinte de la média.

De même, l'hypothèse de Moore et Schœnberg suppose une sécrétion endothéliale dont la microscopie électronique est loin d'apporter la preuve.

Il faut donc reconnaître le caractère assez théorique de la lésion préthrombotique pariétale, et force nous est de nous contenter à son sujet d'une description aussi floue que celle de Gore.

D'ailleurs, cette atteinte primitive artériocapillaire, dont nous venons de voir le caractère assez gratuit, est insuffisante pour expliquer, à elle seule, la M.A.T. C'est du moins la conclusion qui se dégage de l'étude des thromboses pariétales en général, et il nous paraît utile de faire un rappel de leurs particularités, avant de poursuivre notre discussion étiopathogénique :

— toute atteinte endothéliale provoque rapidement à sa surface une agglutination de plaquettes noyées dans un réseau de fibrine ; les mailles de ce dernier permettent, par leur cloisonnement, un accroissement local de la concentration des enzymes de l'hémostase ; à l'atteinte d'un certain seuil se déclenche explosivement la précipitation de la fibrine dans tout le vaisseau ; cette précipitation emprisonne des hématies et forme le caillot rouge oblitérant.

Mais il faut un certain degré de stase vasculaire pour que puisse se produire ce caillot. Si le sang continue à circuler rapidement, seul s'observe un thrombus blanc pariétal, dont l'évolution se fera, soit vers la désagrégation, soit vers la hyalinisation.

— sa désagrégation, due au système fibrinolytique du plasma, dont nous commençons à entrevoir l'importance, libère alors la lésion endothéliale sur laquelle se refait un thrombus blanc. Cette évolution cyclique où alternent destruction et édification, s'observe dans

les cas où le ralentissement circulatoire, permettant l'agglutination plaquettaire, est dû à un remous : endocardite végétante, ulcération athéromateuse de l'aorte. Ces thrombi blancs, mous, imbibés de sérum, ont, microscopiquement, la structure granuleuse du caillot frais, différente de celle du thrombus de la M.A.T.

— la hyalinisation d'une thrombose pariétale sous-entend sa mise à l'abri d'une fibrinolyse. Ceci se produit lorsquelle siège sur une paroi soumise à un forte pression (système artériel en général, anévrysme aortique). Celle-ci comprime et lamine le thrombus blanc, elle détruit sa structure spongieuse en rassemblant les filaments de fibrine, ce qui les met à l'abri du système fibrinolytique.

En résumé, la formation d'un thrombose pariétale implique deux conditions :

1° une lésion endothéliale comme point d'appel ;

2° une modification du régime circulatoire, permettant la constitution du caillot fibrinoplaquettaire, mais empêchant sa transformation en caillot cruorique : le plus souvent, il s'agira de remous au sein d'un courant sanguin important.

La persistance de la thrombose pariétale et donc sa hyalinisation sous-entendent nécessairement :

3° la protection du thrombus contre la fibrinolyse plasmatique.

La M.A.T. remplit-elle ces trois critères ?

La première condition (lésion endothéliale) serait remplie par l'atteinte préthrombotique, mais les deux autres (modifications du régime circulatoire et protection du thrombus) ne le sont guère. La persistance d'un flux sanguin est attestée par l'absence d'atteinte ischémique en aval, et le thrombus blanc n'a pas été comprimé par la pression sanguine, puisqu'il déforme la lumière vasculaire au lieu de se modeler sur le flux sanguin.

Gore avait d'ailleurs bien perçu le caractère anormal de la persistance du thrombus et il l'expliquait par un raisonnement assez peu convaincant : le rétrécissement du vaisseau serait tel que, d'une part, les hématies ne pourraient venir former un caillot oblitérant et que, d'autre part, les agents fibrinolytiques ne pourraient parvenir jusqu'au dépôt de fibrine. Or la persistance de la circulation au niveau de la M.A.T. est justement un fait constant.

Il faut donc admettre qu'il existe une défaillance du système fibrinolytique, seule capable d'expliquer la persistance d'un thrombus pariétal au contact du sang circulant.

Mais si l'on admet cette altération plasmatique, la notion de lésion préthrombotique devient superflue. On admet, en effet, qu'il s'opère constamment de multiples agressions vasculaires par des microtraumatismes et que, constamment, se produisent des agglutinations plaquettaires au niveau de ces atteintes endothéliales, vite dispersées par les enzymes fibrinolytiques.

La lésion préthrombotique, dont nous redisons encore le caractère très théorique, peut être constituée par une atteinte endothéliale minime, comme celles qui se produisent constamment à notre insu.

Nous pensons donc que la M.A.T. n'est pas une angiopathie — et nous n'avons utilisé ce terme impropre que parce qu'il tend à être consacré par l'usage — mais la traduction morphologique d'une perturbation profonde du plasma par déséquilibre du système antagoniste fibrinolytique-fibrinoformateur à l'avantage de ce dernier.

On peut soulever plusieurs objections à cette conclusion.

La première qui vient à l'esprit est l'absence de preuves biologiques : le facteur thrombin-like évoqué par Bernheim n'a pas été retrouvé ni dosé ; ceci peut s'expliquer de deux façons : d'abord, il s'agit probablement d'un phénomène fugace entraînant une vague de dépôt de fibrinogène dans les artérioles : le moment du prélèvement joue donc un rôle important ; ensuite, il ne faut pas oublier que nos idées sur la coagulation sont tirées d'expériences faites « in vitro » sur du sang veineux ou capillaire. Elles ne sont pas forcément applicables au sang artériel « in vivo ». Cruz et Oliveira (42) ont établi l'existence, dans le plasma artériel, de facteurs hémostatiques n'existant pas dans le plasma veineux. Une altération de ces facteurs expliquerait également l'absence de thrombose dans le réseau veineux, cependant beaucoup plus stagnant et plus fragile.

La localisation artériocapillaire s'explique encore mieux, si l'on admet que cette perturbation plasmatique, se passant dans le sang artériel, va entraîner la formation de multiples microthrombi, par une sorte de floculation de fibrinogène : notre conception de la M.A.T. la rapproche ainsi d'autres thromboses artériolocapillaires disséminés se produisant sans intervention de lésion pariétale (83).

Husebye et Stickney (82) les décrivent dans des observations d'hémopathies malignes ; ils en ajoutent une autre qu'ils avaient publiée sous l'étiquette de Maladie de Moschcowitz ; elle associait des thromboses multiples et un thymome malin. Plusieurs auteurs américains (74) font de la thrombose artériocapillaire la cause du shock, et ils la retrouvent dans les shocks expérimentaux mortels ; mais dans les shocks réversibles, ces thrombi sont dissous ultérieurement, ce qui les distingue bien de la M.A.T.

La connaissance imparfaite des enzymes plasmatiques rendait plus nécessaire la théorie « vasculaire » de la M.A.T. dont le succès s'explique facilement, si l'on se rappelle les confusions fréquentes, il y a une vingtaine d'années, entre L.E.D. et Maladie de Moschcovitz : un des cas de Baehr est associé à un L.E.D. dans une publication de Beigelman, un autre est inclus par Friedberg et Gross dans une étude des endocardites thrombotiques non bactériennes associées à un purpura thrombopénique aigu. Ces erreurs de diagnostic ne pouvaient évidemment que pousser à faire de la Maladie de Moschcowitz une maladie vasculaire diffuse, pour reprendre le titre de l'article de Klemperer et Baehr, attirant l'attention sur la lupoerythématoviscérite maligne.

Cette discussion anatomopathologique, malgré son caractère théorique, a une grande importance, car elle nous fait rattacher la Maladie de Moschcowitz aux hémopathies et non aux collagénoses. La M.A.T. traduit une altération profonde du contenu vasculaire et non de sa paroi.

TROISIEME PARTIE

Les problèmes posés par la maladie de Moschcowitz

CHAPITRE I

LES PROBLEMES DE DIAGNOSTIC

En l'absence de critère biologique ou étiologique, le diagnostic ne saurait être affirmé que par l'association de M.A.T. multiples et d'un syndrome clinique unissant anémie hémolytique, purpura thrombopénique et troubles neuropsychiatriques. il est logique d'essayer, par une biopsie, de retrouver la lésion vasculaire pour faire le diagnostic de Maladie de Moschcowitz, avant la mort du malade. Aussi, après avoir indiqué les principales erreurs de diagnostic relevées dans la littérature, indiquerons-nous les diverses possibilités de biopsies utilisées jusqu'à présent en rappelant pour terminer les pièges du diagnostic microscopique.

Cliniquement, le diagnostic de Maladie de Moschcowitz se précisera progressivement à mesure que seront mis en évidence les maîtres symptômes ; l'anémie est assurément le principal. Il faut savoir la déceler chez un malade qui, fréquemment, présente une séméiologie neurologique prédominante : du coma vigil jusqu'aux bouffées délirantes, la Maladie de Moschcowitz peut tout simuler, et entraîner une hospitalisation dans un service neurologique, voire même psychiatrique.

L'existence de ces signes neurologiques, d'un syndrome purpurique, d'une température élevée a parfois fait évoquer une ménigococcémie. Cependant, la rachicentèse ramène un liquide clair, le syndrome méningé est peu net ; d'ailleurs, le seul inconvénient de ce diagnostic sera de faire pratiquer une thérapeutique sulfamidée qui risquerait d'aggraver le tableau clinique (52).

L'intensité de l'anémie et du purpura peuvent évoquer une hémopathie aiguë, mais l'absence de stomatite est un argument précieux à la phase purement clinique.

Il ne faudra pas non plus se laisser abuser par le syndrome purpurique et négliger l'anémie.

De toutes façons, les derniers diagnostics évoqués impliquent les mêmes études hématologiques que la Maladie de Moschcowitz. Ils se rectifieront d'eux-mêmes, après hémogramme et myélogramme.

En effet, ces deux examens éliminent les anémies aplasiques. Il sera facile de vérifier l'absence d'hémorragies internes, qui n'expliqueraient d'ailleurs pas la thrombopénie. Les divers examens de laboratoire ne mettent en évidence aucune altération globulaire classique : l'anémie hémolytique congénitale est peu probable cliniquement, mais, par contre, les hémoglobinoses (drépanocytose ou thalassémie majeure) peuvent présenter des poussées hémolytiques aiguës avec thromboses multiples, manifestations neurologiques et déformations érythrocytaires semblables.

Les anémies type Marchiafava-Micheli seront mises en évidence par l'hémolyse en milieu acide.

Un seul diagnostic apparaît vraiment délicat, c'est celui de la lupoérythématoviscérite maligne, dans sa forme anémiante. Il y a, en effet, association d'une anémie hémolytique, d'un purpura thrombopénique et de signes cliniques déconcertants. La richesse séméologique évoquera cette collagénose, qui sera confirmée par un test de Coombs positif et par la présence de cellules de Hargraves. Parfois, ces deux signes biologiques ne seront mis en évidence que tardivement, après de mlutiples recherches infructueuses.

La mise en œuvre de tous les procédés biologiques, l'examen clinique le mieux conduit parviennent donc à un diagnostic de fortes probabilités en faveur de la Maladie de Moschcowitz. Le plus souvent, la vérification anatomique en apportera la preuve anatomopathologique.

Il était inévitable que l'on cherche à l'obtenir avant le décès, par un examen biopsique. En réalité, on n'a pas encore trouvé le lieu du prélèvement idéal.

En 1956, Symmers (164) a fait une étude d'ensemble de ce problème, en apportant trois observations personnelles assez exceptionnelles. Nous nous contenterons de rapporter ici ses conclusions, en effectuant une mise à jour basée sur les publications parues depuis cette date.

Les biopsies cutanées et musculaires n'ont donné aucun résultat entre les mains de multiples opérateurs ; celà oppose nettement la Maladie de Moschcowitz aux collagénoses ; seul, Symmers fait état d'un cas personnel positif (164).

La biopsie gingivale a été proposée par Rackow (129), mais ne semble pas présenter plus d'avantages que la biopsie cutanée.

Il est difficile de préconiser une ponction-biopsie hépatique ou rénale chez les sujets présentant un tel syndrome purpurique et hémorragique ; pratiquement, peu d'auteurs s'y sont risqué : seul, Chédiac (35) rapporte un résultat positif, mais le tissu hépatique avait été prélevé au cours d'une splénectomie.

Deux procédés ont une valeur pratique, ce sont la biopsie de ganglions lymphatiques et de moelle osseuse.

Le prélèvement d'un *ganglion lymphatique* périphérique représente une intervention chirurgicale minime où les risques de saignement post opératoires sont limités. Plusieurs auteurs ont obtenu des résultats démonstratifs par ce mode de biopsie. Symmers et Adelson (164, 2) en rapportent chacun une observation concluante, suivie de vérification autopsique ; les observations de Burke (29), d'Alcorn (3) ne possèdent pas cette vérification a posteriori.

La plupart des observations font état *d'un myélogramme,* mais celui-ci a été pratiqué suivant les techniques hématologiques, par étalement et coloration panoptique. Cooper, en 1952 (40), fut le premier à pratiquer un examen après inclusion dans la paraffine ; il put ainsi mettre en évidence des lésions vasculaires caractéristiques. En 1953, Green (71), dans ses deux cas, n'obtint pas de résultat en employant les mêmes techniques. Symmers (164) estime, d'après des vérifications faites post-mortem, que les lésions vasculaires de la moelle osseuse sont assez abondantes pour être retrouvées dans la biopsie. Tout récemment, Cooper (70) reprend les huit cas observés à la Mayo Clinic et qui ont fait l'objet de la thèse de Leavit (95) — que nous n'avons pu malheureusement consulter —. Six fois, le diagnostic fut porté par une biopsie médullaire. Celle-ci, à la vérification autopsique, était atteinte, dans tous les cas ; les ganglions lymphatiques n'avaient de lésions vasculaires que dans six observations. L'avantage de la biopsie médullaire est de limiter les prélèvements puisqu'il suffit de conserver une partie des grumeaux de moelle pour l'examen hématologique, et de fixer et d'inclure le restant.

Il nous reste à envisager la valeur qu'on doit attacher à l'examen histologique de *la rate* prélevée chirurgicalement ; la splénectomie, paraissant inefficace, n'est pas à conseiller. Des lésions vasculaires y sont signalées fréquemment, mais nous pensons pas qu'elles soient suffisantes pour affirmer le diagnostic de Maladie de Moschcowitz lorsqu'elles s'accompagnent de signes aberrants comme un test de Coombs positif, et d'une évolution favorable après splénectomie. Nous avons systématiquement exclu du cadre des Maladies de Moschcowitz les observations dont la seule vérification histologique était splénique.

Ceci nous amène à indiquer les problèmes du diagnostic microscopique. L'absence de fer et de pigments élimine les thromboses d'autre cause, notamment celle de la drépanocytose. L'absence de granulome périvasculaire différencie la M.A.T. des angéites rickettsiennes ou infectieuses banales et des angéites d'hypersensitivité. L'atteinte vasculaire du LED ou du rhumatisme entraîne une nécrose fibrinoïde de la paroi.

Le seul diagnostic morphologique vraiment délicat est celui des hyalinoses vasculaires : même dépôt sous intimal d'une substance homogène dont les affinités tinctoriales sont identiques. Dans la règle, la hyalinose vasculaire est plus régulière, frappant tout le pourtour de l'artériole, mais, selon l'incidence du plan de coupe, elle peut apparaître excentrée et en imposer pour une M.A.T. Surtout elle n'entraîne pas de dilatation anévrysmale. Aussi avons-nous insisté sur cette déformation du diamètre vasculaire dans

notre étude histopathologique, car elle est le meilleur élément de diagnostic différentiel, avec ces surcharges vasculaires dégénératives.

C'est à cause des difficultés rencontrées pour différencier la hyalinose vasculaire de la M.A.T. que nous avons été aussi réservés sur les possibilités diagnostiques de l'examen de la rate. On sait, en effet, combien est précoce la surcharge hyaline des artérioles spléniques, puisqu'elle est perceptible dès l'âge de quatre ans. Nous croyons donc délicat, passée la première moitié de la vie, de se contenter d'une atteinte des vaisseaux de la rate, pour affirmer la Maladie de Moschcowitz. De même la biopsie ganglionnaire devra éviter les ganglions inguinaux, et, dans une moindre mesure, les ganglions axillaires, car leurs artérioles présentent fréquemment une hyalinose sans signification pathologique, et les mêmes difficultés d'interprétation peuvent se présenter, aggravées par le traumatisme opératoire.

La biopsie médullaire n'offre certes pas le même inconvénient; elle peut, cependant, entraîner des altérations mécaniques rendant plus difficile la lecture du prélèvement.

Néanmoins, nous conseillerons la pratique de cet examen, moyen le plus efficace et le moins dangereux d'apporter un argument microscopique aux présomptions cliniques et biologiques, et ainsi d'affirmer le diagnostic de Maladie de Moschcowitz, du vivant du malade.

CHAPITRE II

FORMES CLINIQUES

Le tableau, volontairement schématique, que nous avons dressé de la Maladie de Moschcowitz permet d'entrevoir la richesse des formes symptomatiques de la maladie. Nous ne nous y attarderons pas : il suffit de savoir que l'association d'une anémie hémolytique, à une atteinte neurologique, à une hémorragie digestive ou génitale, doit faire évoquer ce diagnostic. L'examen de notre tableau II montre ce polymorphisme et l'impossibilité, pour le moment, d'isoler, à partir des cas encore rares, des variétés cliniques assez nettes.

Nous indiquerons cependant quelques particularités cliniques en fonction du terrain : enfant, femme enceinte, sujet âgé ; puis, nous étudierons les diverses associations morbides rapportées dans la littérature, le problème des formes de longue durée, et envisagerons en terminant un sujet controversé, celui de l'atteinte rénale de la Maladie de Moschcowitz.

I) Formes suivant le terrain :

a) *Formes de l'enfant* : (nous limitons classiquement cet âge de la vie à 15 ans). On relève, dans le tableau groupant les cas de Maladie de Moschcowits typiques, 12 observations concernant des enfants, le plus jeune ayant 20 semaines : elles n'offrent aucune particularité clinique, sauf les trois plus récentes (24, 141, 145) où est relevée l'intensité de l'insuffisance rénale.

Par contre, l'examen de notre tableau IV, rassemblant les associations morbides, montre 7 cas infantiles, présentant par ailleurs, le plus souvent, une atteinte rénale. Sans aborder ce problème, qui fera l'objet d'une étude plus détaillée, notons simplement la fréquence de l'association morbide chez l'enfant (7 cas sur 19) et la prédilection des complications rénales.

Le diagnostic est rendu plus délicat par l'existence, chez l'enfant, de

multiples causes d'anémie aiguë qui ne sont pas encore toutes éclaircies. Rappelons, à ce propos, la notion toute récente d'anémie par déficit enzymatique. C'est dire que l'étude hématologique revêt une importance prépondérante et doit déborder le cadre des examens usuels, le plus souvent suffisants chez l'adulte.

b) *Formes de la femme enceinte* :

Ce n'est pas se soumettre à un formalisme scholastique que de décrire cette forme particulière. Notre étude statistique nous a montré que les femmes, entre 15 et 45 ans, étaient le plus fréquemment atteintes (36 sur 83 cas, soit 43 %). Or, c'est également l'âge d'éventuelles grossesses. Nous trouvons 4 observations associant Maladie de Moschcowitz et gravidité ; les deux cas de Reisfield (132) ont entraîné un accouchement prématuré et la mort du fœtus ; il a été possible une fois de retrouver des M.A.T. dans les villosités placentaires. Dans l'observation de Miner (113) où la grossesse était au huitième mois, le déclenchement du travail a permis d'obtenir un enfant vivant. Enfin, Harrison (75) rapporte la survenue d'une Maladie de Moschcowitz dans le post-partum sept jours après un accouchement laborieux d'un enfant normal.

De ces quelques cas, on peut conclure à l'intérêt du déclenchement du travail, si le fœtus est viable, car les atteintes vasculaires vont perturber profondément les échanges placentaires et entraîner la mort de l'enfant.

Le diagnostic anatomique sera rendu plus délicat, d'une part à cause des lésions éclamptiques, pouvant simuler une M.A.T. rénale, d'autre part à cause des troubles de la crase sanguine, qui peuvent suivre certains accouchements laborieux ; malgré leur traduction clinique de fibrinolyse, ils entraînent fréquemment des précipitations de fibrine intravasculaire, pouvant ressembler aux lésions de la Maladie de Moschcowitz.

c) *Forme du sujet âgé* :

La Maladie de Moschcowitz paraît exceptionnelle dans les dernières décades de la vie ; Pagel (124) a observé une malade de 74 ans, dont le tableau clinique et anatomo-pathologique est tout à fait typique. Les autres malades de plus de 55 ans semblent avoir en commun la précocité des signes neurologiques : une aphasie transitoire est ainsi signalée par Carter (33) et par Green (70). Le vieillissement vasculaire provoque une méiopragie des centres cérébraux, rendant leur atteinte plus précoce que d'habitude. Le diagnostic anatomique sera rendu plus délicat par les phénomènes dégénératifs vasculaires qui, nous l'avons indiqué dans notre étude anatomique, peuvent simuler une M.A.T. La constance de cette lésion dans les divers prélèvements, sa diffusion, sa localisation à la jonction artériolocapillaire, moins touchée que les artérioles par la hyalinose, seront de bons arguments de diagnostic.

II) Formes rénales de la maladie de Moschcowitz :

L'isolement d'une telle entité est récente car elle est due à Royer et ses collaborateurs en 1960 (140) ; cliniquement, cette forme est caractérisée par l'association du syndrome hématologique classique à une insuffisance

rénale aiguë ; anatomiquement les lésions vasculaires se retrouvent uniquement dans le tissu rénal. L'extension de cette atteinte vasculaire provoquerait une nécrose corticale bilatérale, réalisant ainsi le syndrome urémique-hémolytique avec nécrose corticale décrit par Gasser en 1955 (63). Depuis cette date, la littérature contient de nombreuses références à ce syndrome sous des étiquettes variées : néphro-anémies, localisation rénale de la Maladie de Moschcowitz, M.A.T. rénale, etc. (17, 21, 44, 72, 73, 100, 105, 110, 136, 152).

L'existence d'un tel syndrome chez l'enfant est indiscutable ; il forme une cause particulière de l'insuffisance rénale aiguë, et, pour le moment, n'a été rattaché à aucune cause précise. Seul, Clément (38), en 1957, indique l'existence d'une hémolysine acide, mais il s'agit là d'une observation unique.

Il nous paraît encore assez hasardeux de faire de ce syndrome hémolytique une forme particulière de la Maladie de Moschcowitz, tant pour des raisons cliniques qu'anatomiques.

Anatomiquement, en effet, la Maladie de Moschcowitz se définit comme étant une atteinte vasculaire diffuse et non localisée à un seul viscère ; on ne saurait donc y inclure des formes purement rénales ; on ne trouvera mention dans notre tableau I que de celles qui ont été publiées sous le terme de Maladie de Moschcowitz, car leur absence pourrait surprendre, mais pour nous elles ne sauraient absolument pas prétendre à cette appellation.

En second lieu, la description anatomopathologique dans ces formes rénales, fait état de lésions glomérulaires autant que vasculaires. Or, les observations de l'adulte n'ont qu'exceptionnellement une atteinte du floculus : Mendeloff (111) illustre même sa « Clinicopathological Conference » par un cliché montrant l'intégrité glomérulaire, en opposition à la M.A.T. de l'artériole afférente.

En troisième lieu, les lésions décrites comme M.A.T. rénales ne sont pas caractéristiques du syndrome néphro-anémique ; on les retrouve dans les zones saines de nécroses corticales parcellaires, tant dans leur élément vasculaire que glomérulaire. Elles sont donc la traduction morphologique d'une atteinte rénale de mécanisme encore ignoré, pouvant aller jusqu'à la nécrose corticale, mais ne s'accompagnant pas obligatoirement d'une anémie hémolytique. Cette critique anatomique peut se résumer ainsi :

— Les lésions décrites comme substratum des formes rénales de la Maladie de Moschcowitz sont distinctes morphologiquement de l'atteinte rénale provoquée par la Maladie de Moschcowitz classique.

Ces lésions rénales ne sont pas spécifiquement de la néphro-anémie, mais représentent une forme mineure, atténuée de la nécrose corticale.

Si nous passons dans le domaine clinique, nous retrouvons des difficultés comparables .Il faut d'abord remarquer la rareté de l'insuffisance rénale aiguë au cours de la Maladie de Moschcowitz. Une élévation de l'azotémie est courante, ainsi qu'une albuminurie et une hématurie d'importance variable ; mais ces symptômes urinaires ne s'accompagnent pas d'une perturbation importante du fonctionnement rénal ; l'urée et les

électrolytes sont concentrés normalement et leur taux évolue en fonction de la concentration sanguine.

Par ailleurs, il faut tenir compte des erreurs de diagnostic, rangeant dans le cadre de la Maladie de Moschcowitz des L.E.D. ou des périartérites noueuses, affections entraînant fréquemment des atteintes rénales (Bergeman, 13, Wallace, 172, Symmers et Gillet, 161, Comess, 39). Dans cinq observations, on trouve mentionnée une insuffisance rénale, mais elle est expliquée par une atteinte contingente : abcès prostatique (Carter, 33), néphrite chronique (Meacham, 109), infarctus rénaux secondaires à une sténose mitrale (Barondess, 11), néphrite subaiguë évoluant depuis 18 ans (Gore, 68), pyonéphrite (Wile et Sturgeon, 175).

Trois cas sont discutables, car la Maladie de Moschcowitz est venue s'associer à une affection susceptible de lèser le rein : glomérulo-néphrite aiguë (Symmers et B., 160), arthralgies fébriles (Proks, 128), R.A.A. avec des antistreptolysines à 500 U. (Najman, 120). Les seules observations subsistant concernent des enfants : elles présentent souvent une association lésionnelle : M.A.T. disséminées et nécrose corticale des reins (Gasser, 63, Lamy, 92, Royer, 140-141, Engelhardt, 53). Cette association est explicable de deux façons : ou bien la Maladie de Moschcowitz, par le choc qu'elle entraîne, a provoqué une nécrose corticale, ou bien la lésion rénale, comparable à celle des néphroanémies, s'accompagne d'une réaction vasculaire plus diffuse, par un mécanisme analogue à celui décrit par Hardaway (74) dans les chocs expérimentaux.

Il ne reste finalement, comme observation faisant état de Maladie de Moschcowitz responsable d'une insuffisance rénale mortelle, que celles de Bousser (2) et d'Allison (5), au compte rendu histologique très succint, et celle de Sansone (145), où la conduite de la thérapeutique paraît en grande partie responsable de l'azotémie.

Cette étude clinique permet donc de souligner le caractère absolument exceptionnel des complications rénales de la Maladie de Moschcowitz, bien marqué d'ailleurs, par leur façon de mourir, non en urémiques, mais d'une atteinte cérébrale.

Les » formes rénales de la Maladie de Moschcowitz » correspondent donc à un syndrome urémique hémolytique, très proche par ses circonstances d'apparition, son évolution et son substratum anatomique de la nécrose corticale, comparable par son syndrome hématologique à la Maladie de Moschcowitz ; il convient donc, pour le moment, de leur faire une place, dans la nosologie, entre ces deux affections.

III) Formes associées.

Notre enquête bibliographique nous a montré l'existence d'observations présentant, d'une part, une Maladie de Moschcowitz indiscutable tant sur le plan clinique qu'hématologique et, d'autre part, une autre maladie antérieure ou concomitante ; on les trouvera groupées et résumées dans le tableau V.

Il est difficile de tirer des conclusions précises d'un regroupement de

TABLEAU V

Syndrome de Moschcowitz associé à une autre affection

Noms	Date	Sexe	Age	Association morbide
CAHALANE	1959	F.	41 ans	Hyperglobulinémie protéinurie - Endocardite végétante - épilepsie.
COOPER (1)	1952	F.	22 ans	Thymome malin.
ENGELHARDT	1947	F.	15 ans	Nécrose corticale.
FISHER	1955	H.	30 ans	Eosinophilie (70 %) - Hyperglobulinémie (gammaglobulines).
FITZGERALD (3)	1947	H.	24 ans	R. A. A. et sensibilité aux sulfamides.
GASSER	1955	F.	7 mois	Nécrose corticale.
GENDEL (1)	1952	H.	30 ans	Thrombophlébites à répétitions depuis 7 ans - Endocardite verruqueuse.
GORE (2)	1950	H.	23 ans	Granulie tuberculeuse.
GORE (3)		H.	44 ans	Glomérulo-néphrite subaiguë membraneuse - Septicémie terminale - abcès fessier.
KORNFELD (2)	1958	F.	46 ans	Diabète - Polyarthrite - Lésions rhumatismales du myocarde.
LAMY	1957	H.	21 mois	Nécrose corticale.
MUIRHEAD	1948	F.	14 ans	Glomérulonéphrite proliférative - Infiltrats périvasculaires - Splénectomie.
NAJMAN	1961	F.	12 ans	R. A. A. glomérulonéphrite aiguë (wireloops).
POPPER	1954	H.	41 ans	Cirrhose de Laennec - Syphilis traitée - Splénectomie.
PROKS (2)	1955	H.	15 ans	Néphrite aiguë - Calcifications vasculaires.
SOUMERAI	1956	H.	27 ans	Myocardite aiguë.
SYMMERS	1951	H.	40 ans	Néphrite aiguë (wireloops) 6 sem. avant - Hyperprotéinémie sanguine.
WILE (2)	1956	F.	10 mois	Pyonéphrite.
WYATT	1950	H.	53 ans	Glomérulonéphrite proliférative.

faits assez disparates ; on peut néanmoins indiquer quelques rapprochements qui ne sont pas pure coïncidence.

La plupart du temps, on retrouve la notion d'une atteinte antérieure rhumatismale ou rénale ; celle-ci est très nette dans le cas de Najman (120) où les A. streptolysines étaient encore à 500 U au début de la Maladie de Moschcowitz, ou dans celle de Symmers (160) où l'anémie hémolytique

est apparue six mois après le décours d'une glomérulo-néphrite aiguë banale.

Dans d'autres cas, s'associe au tableau habituel de la Maladie des signes inhabituels : myocardite interstitielle (156), calcifications vasculaires (128), glomérulite proliférative (119, 176); l'endocardite végétante (31, 64), rencontrée parfois, est plus délicate à interpréter car elle peut provoquer, parembolies répétées, des lésions très comparables à la M.A.T. et un certain dote plane sur l'exactitude du diagnostic.

Enfin, quelques observations sont actuellement inclassables, telles celle de Fisher (56) où existait constamment une hyperéosinophilie, allant jusqu'à 70 %, celle de Gendel (64) où existent des antécédents de thrombophlébite à répétition.

Il nous a paru cependant intéressant d'isoler ces formes associées, car elles représentent d'excentionnelles variations à un tableau anatomoclinique par ailleurs très stéréotypé, et ne sauraient donc être utilisées valablement pour édifier une théorie pathogénique ou effectuer un regroupement nosologique. Ainsi, l'incorporation de la Maladie de Moschcowitz aux collagénoses repose, soit sur ces formes associées, soit sur des erreurs de diagnostic, et la très grande majorité des cas publiés ne permet pas un tel rapprochement.

Nous avons envisagé dans notre étude de formes rénales de la maladie, la signification des nécroses corticales parfois rencontrées.

IV) Formes de longue durée :

En 1959, Cahalane (31) et Horn ont rassemblé, à l'occasion d'un article dans l'*American Journal of Medicine*, une vingtaine d'observations de Maladie de Moschcowitz ayant duré plus de trois mois. En réalité, l'examen de ces cas montre le caractère artificiel de ce regroupement. Treize d'entre eux ne nous ont pas paru remplir les critères anatomocliniques de la maladie. Cinq correspondant à ce que nous considérons comme des formes associées (31, 56, 64, 127, 160).

Il reste donc un des cas de Baher (9) qui aurait présenté dans les six mois précédant la maladie des céphalées et une perte de poids; et l'observation de Engel (52) où l'évolution s'était étalée sur trois mois : une première crise d'anémie et de purpura, secondaires à une sulfamidothérapie, est séparée par un mois de guérison apparente d'une seconde poussée mortelle, sans cause déclenchante reconnaissable. Malheureusement, la partie biologique de cette très intéressante observation — qui date de 1947 — n'offre pas la richesse des publications récentes.

La notion de Maladie de Moschcowitz subaiguë ou chronique est donc à rejeter. Tout au plus peut-on envisager la possibilité de poussées successives, chacune ayant l'allure d'une déglobulisation aiguë, mais cette possibilité n'est rencontrée que dans l'observation d'Engel (52).

Il faut, par contre, souligner l'existence très probable d'une phase prodomique latente. Nous avons souligné le caractère élaboré de la M.A.T. : la texture hyaline du dépôt, les phénomènes de prolifération endothéliale à son niveau permettent de lui assigner une origine souvent plus ancienne

que le tableau clinique de l'hémolyse ne le ferait penser. Trois belles observations de Symmers (164) viennent appuyer cette hypothèse ; elles concernent toutes trois des Maladies de Moschcowitz diagnostiquées en cette phase prodomique : une biopsie ganglionnaire révèle des lésions de M.A.T. chez un homme de 47 ans, sept jours avant l'apparition du syndrome sanguin. Un curetage montre des M.A.T. dans le stroma endométrial, chez une jeune femme de 21 ans, présentant simultanément des troubles neurologiques transitoires, sans anémie hémolytique. Celle-ci n'est apparue que quinze jours plus tard. Enfin, l'examen microscopique d'un appendice iléo-cœcal permet également de diagnostiquer une Maladie de Moschcowitz, un mois avant l'apparition du syndrome sanguin.

Les lésions vasculaires — et au moins, dans certains cas, les troubles neurologiques qu'elles provoquent — peuvent précéder chronologiquement l'anémie hémolytique et le purpura marquant le début *clinique* de la maladie. Seule, une heureuse fortune peut permettre de les déceler à temps.

L'importance théorique de ces formes dissociées est considérable, et sera soulignée dans notre tentative de synthèse pathogénique.

CHAPITRE III

TRAITEMENT

Depuis la publication princeps de Moschcowitz, les possibilités thérapeutiques se sont considérablement enrichies; cependant, il n'existe pas encore de traitement efficace de cette Maladie. Nous envisagerons successivement les traitements symptomatiques, puis ceux à visée curative.

Les éléments cliniques majeurs de la Maladie de Moschcowitz sont l'anémie fébrile et le purpura thrombopénique. La thérapeutique symptomatique essaiera d'atténuer ces troubles.

Dès leur apparition, les *antibiotiques* ont été utilisés systématiquement, sans grande efficacité; la poussée thermique, en effet, n'est pas due à une infection; il n'y a d'ailleurs pas d'agranulocytose et donc pas de diminution des défenses de l'organisme. Par ailleurs, ce traitement est déconseillé par voie parentérale à cause des troubles de la crase sanguine pouvant provoquer des hématomes aux points d'injection.

Rappelons enfin le danger d'une sulfamidothérapie, susceptible d'aggraver le tableau clinique par une réaction d'intolérance assez fréquente chez ces malades.

Il semble donc suffisant de prescrire une couverture antibiotique en utilisant un corps à large spectre d'action et actif « per os ».

L'intensité de l'anémie fait pratiquer automatiquement des *transfusions*. Mais très vite on se rend compte de leur rôle uniquement palliatif; il faut les répéter tous les jours; les mesures de la survie des hématies transfusées ont montré constamment qu'elle était très diminuée (Adelson, 2, Brittingham, 26).

Un seul auteur déclare avoir obtenu une guérison par cette méthode : Rubinstein (142) et ses collaborateurs ont rapporté, en 1959, la guérison d'une fillette de 12 ans, présentant une anémie hémolytique fébrile, accompagnée de thrombopénie et d'un coma neurologique, par l'exsanguino transfusion de trois litres de sang frais, prélevé moins de dix heures auparavant,

et répétée six jours après. L'amélioration clinique et biologique aurait été immédiate et spectaculaire. Il manque malheureusement les éléments anatomiques du diagnostic, car les biopsies de peau et de moelle osseuse n'ont pas montré de M.A.T.

On conçoit qu'une transfusion massive dépasse la capacité hémolytique du malade et permette ainsi une épuration sanguine que des transfusions plus discrètes ne sauraient entraîner.

Une telle méthode est applicable chez l'enfant de 12 ans où le volume sanguin est grossièrement de trois litres; par contre, chez l'adulte, où ce volume est facilement double, les problèmes techniques de collecte du sang frais en telle quantité rendent cette méthode de traitement exceptionnelle et la littérature n'en contient pas d'autre exemple.

La thrombopénie et le syndrome purpurique réagissent généralement bien à la thérapeutique usuelle : transfusion de sang total et substances agissant sur la perméabilité capillaire. Il est exceptionnel que le décès soit provoqué par le déficit plaquettaire.

Deux traitements à visée curative ont été employés fréquemment, avec des résultats peu concluants, l'un chirurgical, la splénectomie, l'autre médical, la corticothérapie.

La splénectomie a été utilisée très tôt, puisque Baehr (9), en 1936, la fit pratiquer sans succès, sur la deuxième observation de Maladie de Moschcowitz. Depuis ce cas, nous avons retrouvé mention de cette thérapeutique dans l'histoire clinique de 22 malades, dont tous ne nous ont pas paru présenter des critères d'authenticité absolue; on trouve mentionnée dans nos tableaux l'indication de cette intervention. Les 8 succès de la splénectomie se retrouvent dans le seul groupe des observations douteuses, comme le met en évidence un rappel de leurs caractéristiques.

Le malade de Gardner (62), en 1951, avait un test de Coombs positif, ainsi que celui de Shapiro (148) en 1957.

L'observation de Meacham (109) en 1951, et celle de Luttgens (103) en 1957 sont assez comparables : l'anémie cède à la splénectomie, mais les troubles neurologiques persistent, entraînant la mort; l'autopsie, dans les deux cas, montre une endocardite végétante responsable d'embolies cérébrales multiples.

Il est très probable que la malade de Siegel (152) a présenté une lupoerythématoviscérite maligne à début hématologique; l'anémie hémolytique et le purpura ont disparu après la splénectomie, et trois examens successifs ont alors mis en évidence des cellules L.E.

Enfin, les trois publications de Rodriguez (137), Dorantes (47) et Panayotopoulos (125) évoquent davantage, d'après leur tableau hématologique, des anémies hémolytiques d'origine corpusculaire et leur histoire clinique n'emporte pas la conviction.

Par ailleurs, nous avons déjà souligné la facilité avec laquelle la hyalinose des artérioles spléniques peut simuler la M.A.T., surtout sur des

rates fixées « in toto » (137), rendant plus délicat le diagnostic anatomique. La splénectomie est loin d'avoir fait la preuve de son efficacité dans le traitement de la Maladie de Moschcowitz ; l'existence si fréquente d'une hémolyse intravasculaire rend d'ailleurs peu logique cette intervention efficace dans les hémolyses intracellulaires, où les hématies sont détruites dans le système réticulaire.

Enfin, on conçoit la gravité que comporte cette décision thérapeutique, chez des malades anémiés, dont la crase sanguine est profondément altérée, et dont beaucoup ne supportent pas le choc opératoire.

On peut donc affirmer que l'examen de la littérature ne permet pas de conseiller ce procédé thérapeutique.

La pratique de *la corticothérapie* représente le deuxième type de traitement utilisé. Il serait fastidieux de relever toutes les observations en faisant mention, car la thérapeutique de la Maladie de Moschcowitz reflète les progrès de la chimie des corticoïdes. En règle générale, l'échec est constant, à quelques exceptions près, que nous rapportons plus en détail.

Burke et Hartmann (29) déclarent en 1959 avoir obtenu deux guérisons par la corticothérapie, avec des reculs de 38 et 20 mois. Les deux observations sont très évocatrices sur le plan clinique ,mais manquent de contrôle anatomique valable : biopsie musculaire et cutanée négative dans un cas, constatations de lésions hyalines vasculaires dans le second, un homme âgé de 50 ans. Enfin, les doses utilisées (300 mg par jour d'acétate de cortisone d'une part, et 100 mg par jour de prednisolone de l'autre) ne diffèrent pas sensiblement de celles qui se sont montrées inefficaces dans les mains d'autres observateurs.

Ces diverses raisons rendent assez sujets à caution les résultats de cette thérapeutique : il ne s'agit peut être pas de Maladie de Moschcowitz et les corticoïdes ont généralement été inefficaces aux doses utilisées.

Le même reproche ne saurait être adressé à la publication de Hill et Loeb (79). Ces deux auteurs rapportent deux succès thérapeutiques, évidemment sans contrôle anatomique. Le premier, ayant huit ans de recul, concerne un homme de 49 ans, au tableau clinique très évocateur. Il fut traité exclusivement par des injections de ACTH : 40 mg en perfusion intraveineuse et 50 mg en injection intramusculaire ; et, ce, jusqu'aux doses totales de 205 mg en I.V. et 295 mg en I.M. Une splénectomie fut ensuite pratiquée en fin du traitement hormonal.

La seconde observation est plus atypique cliniquement car elle débute par une occlusion embolique de l'artère radiale gauche. Après embolectomie infructueuse, il fallut pratiquer une amputation pendant que se constituait l'association si évocatrice d'une anémie et de troubles neurologiques. Les doses utilisées furent considérables ; allant jusqu'à 300 mg IV de prednisolone, 150 mg IV (et 120 mg IM) d'ACTH. La encore, une splénectomie fut pratiquée après le succès de la corticothérapie.

Forts de ces résultats, les auteurs conseillent, en terminant, l'emploi de doses encore supérieures : *un gramme* de prednisolone per os et 200 mg

d'ACTH en perfusion leur paraissent la dose *quotidienne* à employer comme traitement d'attaque.

Il est encore trop tôt pour juger de l'efficacité d'un traitement aussi audacieux et dont nous n'avons pas retrouvé d'autres exemples. Il peut cependant représenter la thérapeutique curative la moins dangereuse, à condition de l'employer peu de temps, et en l'absence de contre-indication à la corticothérapie.

Une dernière possibilité thérapeutique nous est apportée par l'emploi de l'héparine ; on peut espérer ainsi éviter la formation des thromboses vasculaires.

Deux auteurs seulement l'ont utilisée :

Adelson (2) l'utilisa chez son premier malade à la dose de 450 mg par jour (une injection I.V. de 75 mg toutes les 4 heures) ; il n'y eut aucune amélioration, ni de l'état général, ni des troubles neurologiques, dont nous savons qu'ils sont sous la dépendance des lésions vasculaires.

Bernstock (16), plus récemment, estime avoir obtenu deux rémissions successives par l'emploi de doses sensiblement équivalentes (1000 U.I. soit 77 mg/4 h). Malheureusement, son diagnostic de Maladie de Moschcowitz est purement clinique et paraît assez discutable.

On conçoit, pour le moment, assez mal comment l'héparinothérapie aurait un effet anti-hémolytique, et, de plus, les altérations du temps de saignement ne rendent pas très souhaitables l'apparition d'une incoagulabilité sanguine. Il nous paraît donc plus sage de réserver cette tentative thérapeutique aux formes dont le taux des plaquettes est revenu à la normale sous l'effet des transfusions, et n'ayant présenté aucune hémorragie interne.

Au terme de cette revue des divers traitements utilisés ou envisagés, il faut reconnaître la minceur de notre bilan ; on peut cependant en tirer quelques conclusions :

— inutilité de la splénectomie, car le risque indiscutable qu'elle fait courir n'est en rien contrebalancé par son efficacité ;
— effet uniquement palliatif des transfusions (si l'on excepte l'unique observation de Rubinstein) ;
— intérêt de la corticothérapie, à des doses massives, associant corticoïdes et ACTH ; c'est finalement à cette seule thérapeutique que peuvent être attribuées les guérisons de Maladie de Moschcowitz paraissant authentiques.
— intérêt possible de l'héparinothérapie, en appoint, et si ce traitement ne fait pas courir le risque d'hémorragies incontrôlables.

Le caractère désespéré de ces divers traitements ne doit pas être oublié. La Maladie de Moschcowitz est, actuellement, une affection mortelle.

CHAPITRE IV

LES PROBLEMES PATHOGENIQUES

Au terme de cette étude, et en confrontant les faits cliniques, biologiques et anatomiques, on peut condenser la pathogénie de la Maladie de Moschcowitz en deux ordres de faits, apparemment sans liaison, *la MAT* et *l'anémie hémolytique*.

Il est logique de rattacher à la M.A.T. les troubles présentés, notamment les signes neurologiques ; il est également logique de rattacher la thrombopénie aux multiples thrombi pariétaux ; son inconstance, sa grande variabilité en cours d'évolution, sa sensibilité au traitement substitutif font de cette altération de la lignée plaquettaire un élément secondaire à la M.A.T.

Par ailleurs, les trois observations privilégiées de Symmers (164) montrent très clairement la possibilité de formes dissociées. Les lésions vasculaires peuvent précéder l'anémie hémolytique en restant pratiquement latentes. Cette phase muette de la maladie s'explique aisément : pour que les organes, le cerveau notamment, souffrent d'anoxie, il faut qu'à la M.A.T. s'ajoute la diminution de la saturation en oxygène qu'entraîne la diminution du nombre des hématies. Quant à l'absence de purpura, elle indique l'existence d'une plaquettogenèse équilibrant la destruction thrombocytaire.

Il faut évidemment un hasard pour saisir cette phase « pré-anémique », et nous ne savons rien sur son début réel ; dans ce sens peut-être y a-t-il des Maladies de Moschcowitz de longue durée... Cette question est pour le moment insoluble, et le restera tant que nous ne saurons pas le déterminisme de la M.A.T.

Nous avons indiqué qu'à notre avis, elle traduisait une altération du fibrinogène sanguin ; il ne s'agit là que d'une hypothèse de travail ; elle s'appuie d'abord sur les arguments anatomiques que nous avons développés ; en outre, elle explique mieux la possible phase muette de la maladie, qu'une collagénose qui se traduirait au moins par une accélértion de la V.S., des

arthralgies ou un état fébrile. Enfin, cette altération humorale n'est pas sans rappeler celle qui est sous-jacente aux phénomènes d'immunité humorale, mais qui est aspécifique, comme le montre le phénomène de Sanarelli-Schwartzmann. Rappelons, en effet, que dans celui-ci on obtient des lésions vasculaires secondaires à une précipitation de fibrine, par injections successives de toxines *différentes*, donc sans mise en jeu de phénomènes de sensibilisation.

La M.A.T. représente peut-être la forme subaiguë ou chronique d'une perturbation plasmatique dont la nécrose corticale est une forme suraiguë.

Ainsi s'expliquent les observations présentant des antécédents de sensibilisation et celles s'associant à une nécrose corticale.

Il est difficile, dans l'état actuel de nos connaissances, d'établir un lien entre la M.A.T., quel que soit son mécanisme, et l'anémie hémolytique. Peut-être cela sera-t-il possible lorsque nous connaîtrons son mécanisme.

Il ne s'agit pas d'une altération primitive des hématies : le raccourcissement de la vie des globules rouges transfusées est patent, même sans mesure précise ; la persistance d'une anémie importante malgré des transfusions quotidiennes le montre bien.

Il a été jusqu'à présent impossible de trouver un facteur sérique d'hémolyse dans le sang de ces malades ; les observations signalant la positivité d'un test de Coombs ou l'existence d'une hémolysine sont trop rares en regard de la constance de l'anémie. De plus, nous avons vu les réserves qu'elles suscitent par ailleurs. Donc des hématies normales, injectées dans le système vasculaire de ces malades, mises en contact avec un sérum sans capacités hémolysantes ou agglutinantes « in vitro », sont cependant rapidement détruites non seulement par les cellules réticulaires, mais encore par hémolyse intravasculaire, comme le montre l'hémoglobinurie. Le seul point pouvant expliquer cette destruction est l'importance des altérations morphologiques, car ces déformations sont la traduction d'une diminution de la résistance mécanique.

Le problème peut donc être modifié dans son énoncé : — Les globules rouges sont détruits parce que déformés. Pourquoi ces hématies normales subissent-elles des déformations quand elles sont injectées à un malade présentant une Maladie de Moschcowitz ?

Il y a sans doute altération de la membrane érythrocytaire, ce qui orienterait les recherches vers un mécanism chimique.

Cette synthèse pathogénique nous montre finalement que les deux lésions fondamentales, M.A.T. et hémolyse, se rejoignent, en supposant une altération primitive plasmatique d'ordre chimique plus qu'immunologique.

La déterminer supposerait la possibilité d'examens très spécieux et répétés ; or, la maladie est rare, elle est souvent méconnue, c'est dire que les progrès seront longs dans la connaissance, et donc dans le traitement de cette affection.

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude, après une revue minutieuse de la littérature et à la lumière d'une observation personnelle, nous pouvons formuler les conclusions suivantes :

1. — La Maladie de Moschcowitz est une entité anatomoclinique peu fréquente, mais indiscutable. Cliniquement et biologiquement, elle se présente comme une anémie hémolytique fébrile associée à un purpura thrombopénique et à des troubles neurologiques variables dans leur intensité et leur topographie. Anatomiquement, elle provoque des thromboses pariétales artériolocapillaires disséminés, sans infarctus ni réactions inflammatoires.

2. — Le diagnostic de Maladie de Moschcovitz peut être posé du vivant du malade : l'association d'une anémie hémolytique fébrile, d'un purpura, de troubles neurologiques est évocatrice ; l'impuissance des examens biologiques à mettre en évidence le mécanisme de l'hémolyse est un argument supplémentaire. Une biopsie médullaire ou ganglionnaire peut montrer les lésions vasculaires. Cependant, seule l'autopsie, en affirmant la diffusion de cette lésion, permet d'être absolument sûr du diagnostic.

3. — La Maladie de Moschcowitz s'est montrée presque toujours mortelle ; les traitements qui paraissent avoir entraîné la guérison sont, d'une part, l'exsanguinotransfusion, d'autre part, les corticoïdes à très forte dose.

4. — Diverses hypothèses pathogéniques sont évoquées pour expliquer les éléments fondamentaux de la maladie, l'atteinte vasculaire et l'anémie hémolytique. Pour nous, la Maladie de Moschcowitz est plus près des hémopathies aiguës que des collagénoses et elle peut être considérée comme traduisant une altération plasmatique, protéique, chimique ou diastasique.

Le Président de Thèse,
J. PLANQUES.

Vu : *Le Doyen,*
G. LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer : Toulouse le 4 juin 1963.
Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

*Les références marquées d'un * n'ont pu être utilisées pour la rédaction de ce travail.*

1. Adams (R.-D.), Cammermeyer (J.) et Fitzgerald (P.-J.) — The neuropathological aspects of thrombocytic acro-angiothrombosi : A clinico-anatomical study of generalized platelet thrombosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, 1948, *11*, 43.
2. Adelson (E.), Heitzmann (E.-J.) et Fennessey (J.-F.). — Thrombo-hemolytic thrombocytopenic purpura. *Arch. of Intern Med.*, 1954, *94*, 42-50.
3. Alcorn (M.-O.) et Fadelle (E.-J.). — A note on the antemortem histologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Amer. J. Clin. Path.*, 1961, *35*, 546-547.
4. Allen (A.-C.). — The Kidney : Medical and Surgical Diseases. *Grune and Stratton*, New York, 1951.
5. Allison (A.-C.). — Acute Hemolytic Anaemia with Distortion and Fragmentation of Erythrocytes in Children. *Brit. J. Haematol*, 1957, *3*, 1-18.
6. Altschule (M.-D.). — A rare type of acute thrombocytopenic purpura : Widespread formation of platelet thrombi in capillaries. *New England J. Med.*, 1942, 227, 477-479.
7. * Amik (L.-D.). — Purpuric anemia (thrombotic thrombocytopenic purpura). *Iowa. M. Soc.*, 1954, *44*, 254.
8. Antes (F.-M.) — Thrombotic thrombocytopenic purpura : A review of the litterature with report of a case. *Ann. Int. Med.*, 1958, *48*, 512-536.
9. Baehr (G.), Klemperer (P.) et Schifrin (A.). — An acute febrile anemia and thrombocytopenic purpura with diffuse platelet thrombosis of capillaries and arterioles. *Tr. A. Am. Physicians*, 1936, *51*, 43-58.
10. Baez-Villasenor (J.) et Ambrosius (K.). —Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of a case with some unusual characteristics. *Ann. Iint. Med.*, 1957, *46*, 378.
11. Babondes (J.-A.) — Thrombotic thrombocytopenic purpura : Review of the litterature and report of three cases. *Am. J. Med.*, 1952, *13*, 294.
12. Bechtelsheimer (H.) et Schallock (G.). — Uber thrombotische Mikroangiopathien. *Verh. Deutsch. Ges. Path.*, 1960, *44*, 311-314.
13. Beigelmann (P.-M.). — Variants of platelet thrombosis syndrome and their relationship to disseminated lupus. *Arch. Path.*, 1951, *51*, 213-223.
14. Bernheim (M.), Roget (J.), Labbe (F.), Beaudoing (A.), Mourbiquand (C.), Bethenod (M.) et Jarlot (B.). — Purpura thrombotique thrombocytopénique aigu avec anémie hémolytique. *Sem. Hx.*, 1957, *38*, 2451-58.
15. Bernheim (A.-J.). — Widespread capillary and arteriolar platelet thrombosis : Case report. *J. Mt Sinaï Hosp.*, 1943, *10*, 287.

16. Bernstock (L.) et Hirson (C.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura. Remission on treatment with heparin. *Lancet*, 1960, *1*, 28-29.
17. Bertaud (M.). — Contribution à l'étude des néphroanémies du nourrisson. *Thèse Médecine*, Paris, 1957, n° 82.
18. Bignami (A.) et Germini (P.). — Sulla porpora trombotica trombocitopenica. *Progr. Med.* (Napoli), 1956, *12/3*, 74-78.
19. Bignami (A.) et Calcara (S.). — Su di un caso di porpora trombotica trombocitopenica diagnostica in vita. *Policlinico*, 1959, *66*, 1601-1604.
20. Blackmann (N.-S.), Cohen (M.-B.) et Watson (J.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura : Report of a case. *J. A. M. A.*, 1952, *148*, 546.
21. Blechmann. — Glomerulonéphrite aiguë avec urémie progressive chez un nourrisson. Double décapsulation rénale. Exsanguino transfusion. Guérison. *Arch. Franç. Pédiat.*, 1950, *7*, 537.
22. Bornstein (B.), Boss (J.-H.), Casper (J.) et Bemar (M.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura : Report of a case presenting as a chronic neurological disorder and characterized by unusual histological findings. *J. Clin. Path.*, 1960, *13*, 124-132.
23. Boutssou (H.), Bierme (R.), Fabre (J.) et Familiades (J.). — La Maladie de Moschcowitz. *Soc. Anatom. de Paris*, 7 déc. 1961.
23 *bis*. Boutssou (H.), Fabre (J.), Familiades (J.) et Régnier (C.). — Les néphroanémies. Etude anatomopathologique. Rapports avec la Maladie de Moschcowitz et la nécrose corticale. *Pr. Méd.*, 1963, *71*, 233-236.
24. Bousser (S.). — Les microangiopathies thrombotiques. *Concours Méd.*, 1961, *83*, 3449-54.
25.* Breton (J.), Guazzi (G.), Machen (J.), Toerdy (G.) et van Bogaert (L.). — Manifestations cérébrales de la Maladie de Moschcowitz. *Soc. Franç. Neurol.*, 7 juin 1962.
26. Brittingham (T.-E.) et Chaplin (H.). — Attempted passive transfer of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 1952, *12*, 480-482.
27. Brown (E.-B.) et Norman (J.-W.). — Multiple platelet thrombosis. *New York State J. Med.*, 1946, *46*, 2163.
28. de Brux (J.). — Les substances hyalines en pathologie vasculaire. *Path. et Biol.*, 1961, *9*, 1935-1940.
29. Burke (H.-A.) et Hartmann (R.-C.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura : Two patients with remission associated with the use of large amounts of steroïds. *Arch Intern. Med.*, 1959, *103*, 105-112.
30.* Burris (M.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura treated by splenectomy. *Ochsner Clinic. Rep.*, 1955, *1*, 46.
31. Cahalane (S.-F. et Horn (R.-C.-J.). — Thrombotic Thrombocytopenic Purpura of Long Duration. *Amer J. Med.*, 1959, *27*, 333-341.
32. Carbonera (P.). — La porpora trombotica trombocitopenica. *Haematologica*, 1957, *42*, 1519.
53. Carter (J.-R.). — Generalized capillary and arteriolar platelet thrombosis. *Am. J. Med. Sc.*, 1947, *213*, 585.
34. Chaumereuil-Grosdêa (E.). — Contribution à l'étude du purpura thrombopénique thrombotique (Maladie de Moschcowitz). Thèse Médecine, Paris 1961, n° 336 (dactylographiée).
35.* Chediac (M.), Chediac (A.-B.) et Parda (V.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arch. Med. Interna.* (Cuba), 1952, *12*, 101.
36.* Chung (E.-B.) et Gomez-Acebo. — Thrombotic thrombocytopenic purpura : A report of two cases with some unusual features. *Georgetown Med. Bull.*, 1960, *14*, 137-143.
37. Claugh (P.-W.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann. Int. Med.*, 1950, *33*, 739.
38. Clément (R.), Bernard (J.), Papaiannou (A.), Mathe (G.), Habib (R.) et Désignolle (M.). — Purpura thrombotique thrombocytopénique (Maladie de Moschcowitz) chez un enfant de 10 mois. *Pres. Méd.*, 1957, *65*, 2144-46.
39. Comess (O.-H.) et Oyamada (A.). — Uremia and disseminated platelet-cell (thrombocyte) thrombosis. *A. M. A. Arch. Int. Med.*, 1952, *89*, 802.
40. Cooper (T.), Stickney (J.-M.), Pease (G.-L.) et Bennet (W.-A.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura. Confirmation of clinical diagnosis by bone marrow aspiration. *Am. J. Med.*, 1952, *13*, 374-383.

41. Craig (J.-M.) et Gitlin (D.). — The nature of the hyaline thrombi in cytopénique. *Act. Ped. Belg.*, 1956, *10*, 69.
42. Cruz (O.-W.), Olivera (A.-C.) et Magalahes (J.-R.). — Marked differences in behaviour of arteriolar an venous blood in hemostasis. *J. of Physiol.* (London), 1958, *142*, 242-250.
43. Dameshek (W.). — Hemolytic Anemia. *Am. J. Med.*, 1955, *18*, 315.
44. Debré (R.), Mozziconacci (P.), Brissaud (H.-E.), Lagrue (G.) et Habib (R.). — Purpura thrombopénique et néphropathies. *Arch. Franç. Péd.*, 1958, *15*, 289-301.
45. Delbeke (M.-J.) et Coussement (R.). — Purpura thrombotique thrombocytopenique. *Act. Ped. Belg.*, 1956, *10*, 69.
46. Dickenman (R.-C.), Brown (H.-J.), Hiratzka (T.) et Vetne (G.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with afibrinogenemia. Report of a case. *J. Michigan Med. Soc.*, 1955, *54*, 1421-1425.
47. Dorantes (S.), Soto (R.), Esparza (H.) et Castrejon (O.). — Purpura trombocitopenica trombotica. *Bol. Med. Hosp. Infant.*, 1960, *17*, 199-213.
48. Dreyfus (B.) — Purpura thrombotique thrombocytopénique précédé pendant 2 ans par des accidents neurologiques répétés et regressifs. *Rev. Fr. d'Et. Clin. et Biol.*, 1958, *3*, 1062.
49. Dreyfus (B.). — Purpura thrombotique thrombocytopénique. *Cœur et Méd. Int.*, 1962, *1*, 227-32.
50. Ehrich (W.-E.) et Seifter (J.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura caused by iodine. Report of a case. *Arch. of Pathol.* (Chicago), 1949, *47*, 446-449.
51. Ellison (D.-J.) et Lloyd (O.-C.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura; report of a case. *Brit. Med. J.*, 1954, *2*, 612.
52. Engel (G.-L.), Scheinker (I.-M.) et Humphrey (D.-C.). — Acute febrile anemia and thrombocytopenic purpura with vasothromboses. *Ann. of Int. Med.*, 1947, *26*, 919-933.
53. Engelhardt (J.) et Schornagel (H.-E.). — Thrombotische thrombocytopenische Purpura. *Maandschrift voer Kindergeneeskunde*, 1957, *25*, 349-356.
54. Epstein (F.-H.), Deschamps (S.-H.) et Chiffele (T.-L.). — Acute thrombocytopenic purpura with platelet thrombi in small blood vessels. Report of a case. *Yale J. Biol. and Med.*, 1948, *20*, 571-576.
55. Finestone (A.-J.) et Lawrence (J.-W). — Thrombotic thrombocytopenic purpura. Intestinal hemorrage as a cardinal manifestation. *Arch. Intern. Med.*, 1961, *107*, 750-753.
56. Fisher (E.-R.) et Creed (D.-L.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of a case with discussion of its tinctorial features. *Am. J. Clin. Path.*, 1955, *25*, 620.
57. Fitzgerald (P.-I.), Auerbach (O.) et Frame (E.). — Thrombotic Acroangiothrombosis. *Blood*, 1947, *2*, 519-541.
58. Franck (E.), Beller (B.), Ozen (M.), Cakmadji (A.) et Ergenkam (S.). — Un cas de purpura thrombocytopénique thrombotique. *Bull. Soc. Turq. de Med.* (Istamboul), 1955, *21*, 4.
59. Frick (P.), Ziegler (W.) et Gubler (R.). — Thrombotische Mikroangiopathie. *Helvetica Med. Acta*, 1958, *25*, 454-457.
60. Frick (P.) et Hitzig (W.-H.). — Klinick und Pathogenese der thrombotischen Mikroangiopathie. Vorkommen bei Antikörpermangel. *Schdweiz. Med. Woch.*, 1959, *2*, 58.
61. Friedberg (C.-K.) et Gross (L.). — Non bacterial thrombotic Endocarditis associated with acute Thrombocytopenic purpura. *Arch. Int. med.*, 1936, *58*, 641-661.
62. Gardner (F.-H.), Mc Elfresh (A.-E.), Harris (J.-W.) et Diamond (L.-K.). — Effect of Adrenocorticotrophic hormone (A.C.T.H.) in idiopathic acquired Anemia as related to the Hemolytic Mechanisms. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1951, *37*, 444-457.
63. Gasser, Gautier (E.), Steck (A.), Siebenmann (R.-E.) et Oechslin (R.). — Hämolytish uramische Syndrome : Bilateralische Nierenrindnekrosen bei akuten erworbenen Anämien. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1955, *85*, 905-909.
64. Gendel (B.-R.), Young (J.-M.) et Krauss (A.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J. Med.*, 1952, *13*, 3-11.

65. Gitlow (S.) et Goldmark (C.). — Generalised capillary and arteriolar thrombosis : Report of two cases with discussion of the litterature. *Ann. Int. Med.*, 1939, *13*, 1043.
66. Goldenberg (P.-T.), Thayer (J.-E.) et Hastings (L.-P.). — Febrile thrombopenic purpura with hemolytic anemia and platelet thrombosis. *New Engl. J. Med.*, 1950, *243*, 253-256.
67.* Gool (J.) et Sluitter. — Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ned. T. Genesk.*, 1960, *104*, 252-256.
68. Gore (I.). Disseminated arteriolar and capillary platelet thrombosis : A morphologic study of its histogenesis. *Amer J. of Path.*, 1950, *26*, 155-175.
69. Goudard (J.). — Purpura thrombocytopénique thrombotique ou Maladie de Moschcowitz. Thèse, Lyon 1957.
70. Green (M.-A.) et Rosenthal (S.). — Generalized blood plateled thrombosis. Report of three cases with necropsy findings. *J. Mt. Sinaï Hosp.*, 1949, *16*, 110-120.
71. Green (W.-S.) et Green (T.-W.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann. Int. Med.*, 1953, *39*, 371.
72. Grumbach (R.), Drapeau (P.) et Boralevi (L.). — Néphroanémie thrombopénique aiguë (forme particulière de la Maladie de Moschcowitz). Etude d'une biopsie rénale. *Arch. Franç. de Pédiatrie*, 1960, *13*, 33-38.
73. Gubler (J.-P.) et Caulet (T.). — Microangiopathie thrombotique artériocapillaire du rein. *Arch. Anat. Path.*, 1960, *8*, 325-338.
74. Hardaway (R.-M.) et Mc Kay (D.-G.). — Disseminated Intravascular Coagulation. A cause of Shock. *Ann. Surg.*, 1959, *149*, 462-470.
75. Harrison (H.-N.). — Thrombotic thrombocytopenic Purpura, occuring in the puerperium. Associated Pancreatic Islet-cell Necrosis. *Arch. Int. Med.*, 1958, *102*, 124-130.
76. Hauser (A.), Beyer (A.), et Burger (R.-A.). — Encephalopathy associated with acute diffuse platelet thrombosis. *Arch. Neurol. and Psych.*, 1951, *65*, 672.
77.* Heffner (R.-R.), Kahn (E.-E.) et Schaft (W.-C.-Jr.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura. *New York Stade J. Med.*, 1954, *54*, 111.
78. Hellstrom (H.-R.), Nash (E.-C.) et Fischer (E.-R.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura, as a cause of massive gastro-intestinal hemorrage : Report of case. *Gastroenterology*, 1959, *36*, 132-136.
79. Hill (J.-D.) et Loeb (E.). — Massive hormonal therapy and splenectomy in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of three cases with one year cure. *J. A. M. A.*, 1960, *173*, 778-783.
80. Hitzig (W.-H.) et Gauthier (E.). — Generalisierte Sanarrelli-Schwartzmann. Phänomenen bei Agamaglobulinämie. *Congrès Soc. int. Hématologe. Roma.* 1958.
81. Hunziker (A.) et Oechslin (R.). — Zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der thrombotishen Mikroangiopathie. *Beitr. Path. Anat.*, 1957, *117*, 456-472.
82. Husebeye (K.-O.), Stickney (J.-M.) et Bennet (W.-A.). — Platelet thrombosis in leukemia. *Ann. Int. Med.*, 1956, *44*, 975-984.
83. Jones (D.-B.) et Loring (W.-E.). — Glomerular thrombosis. *Amer J. Path.*, 1951, *27*, 841-857.
84.* Kampmeier (R.-H.). — Vascular diseases due to hypersensitivity and so-called diffuse collagene diseases. *Amer practioner and Digest of Treatment*, 1950, *1*, 113.
85.* Keller (K). — Fatal allergic disease picture with polyneuritis and thrombopenic thrombosis. *Deutsch. Z. Nerven Heilk*, 1959, *179*, 523-530.
86.* Killelea (D.-E.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Bull. Tulane Med. Fac.*, 1961, *20*, 93-100.
87. Kingsley (J.-M.) et Aquino (R.-B.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura : Report of a case. Review of the Litterature. *Ann. of Int. Med.*, 1958, *49*, 934-941.
88.* Knox (F.) et Young (J.-M.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Tenn. Med. Ass.*, 1959, *52*, 455-459.

98.* Köhn (K.). — Zur Kenntnis der thrombotichen thrombozytopenischen Purpura. *Deutsch. Med. Wschr.*, 1955, *80*, 573-576.
90. Kornfeld (M.). — Mikroangiopathia thrombotica. *Med. Klin.* (Berlin), 1959, *53*, 1375-7.
91. Ladwig (H.-A.). — The central nervous system in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Neurology* (Minneapolis), 1953, 267-276.
92. Lamy (M.), Aussanaire (M.), Jannet (M.-L.), Nezelof (Ch.) et Mathieu (H.). — Purpura thrombotique thrombocytopénique compliqué d'une nécrose corticale bilatérale. *Ann. Péd.*, 1957, *33*, 484.
93. Laszlo (M.-H.), Alvarez (A.) et Feldman (F.). — The association of thrombotic thrombocytopenic purpura and disseminated upus erythematosus; report of a case. *Ann. Intern. Med.*, 1955, *42*, 1308-1320.
94. Lattes (R.). — Thymoma and other Tumors of the Thymus. *Cancer*, 1962, *15*, 1224-1260.
95.* Leavitt (C.-T.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura. Thesis, *Graduate School, Univ. Minnesota*, 1958.
96. Lendrum (A.-C.). — Fibrinous Vasculosis. *Lancet*, 1955, *1*, 951.
97.* Lennox (B.). et Dacie (J.-V.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Congress of Clin. Path.*, Londres, juillet 1951.
98.* Lewis (G.-N.) et Burger (R.-A.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Amer Practioner Digest Treat.*, 1955, *6*, 193.
99.* Litwins (J.), Hollander (L.) et Goldstein (E.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. N. York Med. Coll.*, 1959, *1*, 13-16.
100. Loeb (H.), Bartman (J.), Dustin (P.) et Namèche (J.). — Néphropathie avec anémie hémolytique et purpura thrombocytopénique. *Acta. Ped. Belgica*, 1959, *13*, 111-118.
101. Lohmuller (H.-M.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura : A report of two cases. *Arch. Int. Med.*, 1957, *100*, 276.
102. Lorber (J.) et Emery (J.-L.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Proc. Roy. Soc. Med. London*, 1959, 52. 301-303.
103. Luttgens (W.-F.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura. With extensive hemorragic gangrene of the skin and subcutaneous tissues. *Ann. Int. Med.*, 1957, *46*, 1207-13.
104. Mc Whiney (J.-B.), Packer (J.-T.), Midler (G.) et Greendyke (R.-N.). — thrombocytopenic purpura in Childhood *Blood*, 1962, *19*, 180-199.
105. Marcel (E.), Derome (M.), Cacolyris (T.) et Roudier (R.). — Néphropathie hématurique anurique chez un nourrisson. Exsanguinotransfusion. Ponction biopsie du rein. Guérison. *J. Urologie*, 1960, *66*, 184-193.
106. March (H.-W.). — The diffuse vascular lesion of the so-called Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Circulation*, 1954, *10*, 43-55.
105.* Marinno (S.-P.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura : Report of a case. *Hosp.* (Rio), 1961, *28*, 1-92.
108.* Mathieu (H.). — La maladie thrombotique artériocapillaire du rein. Thèse, Paris 1958 (dact.).
109. Meacham (G.-C.), Orbison (J.-L.), Heinle (R.-W.), Steele (H.-J.) et Schaeffer (J.-A.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura. A disseminated disease of arterioles. *Blood*, 1951, *6*, 706.
110. Mégévand (A), Wyss (M.) et Thelin (F.). — Anurie hémolytique et insuffisance rénale aiguë chez le nourrisson. *Pédiatrie*, 1956, *XI*, 268.
111. Mendeloff (A.-I.) et Smith (D.-E.). — Sudden Onset of Anemia, Echymoses, Fever, neurologic Signs and Stupor. *Amer. J. Med.*, 1955, *18*, 498-506.
112.* Miller (H.-E.) et Schaff (F.-H.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Minnesota Med.*, 1954, *37*, 260.
113. Miner (P.), Nott (R.) et Thomas (M.-E.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura occuring in pregnancy. *Am. J. Obst. and Gynec.*, 1955, *70*, 611.
114.* Moleres-Ferrandis (R.). — Purpura trombotica trombocitopenica. *Med. Espanola*, 1958, *40*, 332-337.
115.* Monroe (W.-M.) et Strauss (A.-F.). — Intravascular hemolysis ; morphologic study of schizocytes in thrombotic purpura and other diseases. *South. Med. J.*, 1953, *46*, 837.

116. Moore (R.-D.) et Schoenberg (M.-D.). — A polysaccharide component in the vascular lesions of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 1960, *15*, 511-516.
117. Morey (D.-A.), White (J.-B.) et Daily (W.-M.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosed by random lymph node biopsy. *Arch Int. Med.*, 1956, *98*, 821-823.
118. Moschcowitz (E.). — An acute febrile Pleiochromic Anemia with Hyaline Thrombosis of the Terminal Arterioles and Capillaries. An undescribed disease. *Arch. Int. Med.*, 1925, *36*, 89-93.
119. Muirhead (E.-E.), Grass et Hill (J.-M.). — Diffuse platelet thrombosis with thrombocytopenia and hemolytic anemia. *Am. J. Clin. Path.*, 1948, *18*, 523-532.
120. Najman (E.), Oberiter (V.) et Kornfeld (M.). — Die Thrombotische Mikroangiopathie (thrombotische Thrombopenische Purpura) im Kindesalter. *Ann. Paediatrici* (Basel), 1961, *196*, 96-114.
121. Nussbaum (M.) et Dameshek (W.). — Transient hemolytic and thrombocytopenic episode (acute transient thrombocytopenic purpura) with probable meningococcemia ; report of a case. *New Engl. J. Med.*, 1957, *256*, 448.
122. O'Brien (J.-L.) et Sibley (W.-A.). — Neurologic manifestations of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Neurology*, 1958, *8*, 55-64.
123. Orbison (J.-L.). — Morphology of Thrombotic thrombocytopenic Purpura, with demonstration of aneurysms. *Am. J. Path.*, 1952, *28*, 129-143.
124. Pagel (W.). — Acronecrosis due to fibrin thrombi and endothelial cell thrombi. *Amer. J. Med. Sci.*, 1949, *218*, 425.
125. Panayotopoulos (E.) et Zurukzoglu. — Purpura Thrombotique thrombocytopénique, étude d'un cas atypique se trouvant en régression après splénectomie. *Le Sang*, 1959, *30*, 847-857.
126. Patrassi (G.) et Menozzi (L). — Su di un caso di Porpora trombatica trombocitopenica. *Acta Med Patavina*, 1958, *17*, 147.
127. Popper (H.-P.) et Kushner (D.-S.). — (Editors) Cardiovascular-Renal Problems. *Clin. Pathol. Confer. Cook Country Hosp., Chicago, 1*, 139, New York (Blakiston ed.), 1954.
128. Proks (C.) et Tomsi (F.). — Moschcowitzische Krankheit (thrombotische thrombocytopenische purpura). *Z. Ges. Inn. Med.*, 1955, *10*, 1053-1060.
129. Rachcw (F.), Steingold (L.) et Wood (J.-H.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta Med. scandinavica*, 1952, *143*, 137-149.
130. Radnai (B.), Takacs-Nagy (L.), Szigeti (J.) et Endes (P.). — Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Acta Morph. Acad. Scient. Hungaricae*, 1954, *4*, 437.
131. Recant (L.) et Hartroft (S.). — Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Am. J. Med.*, 1959, *27*, 115-124.
132. Reisfeld (D.-R.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Obst Gynec. Survey.*, 1959, *14*, 303-321.
133. Revill (R.-D.) et Wilson (W.-C.). — Thrombotic microangiopathy. *Brit. Med. J.*, 1954, *2*, 81.
134. Ritama et Mikko Virkhumen. — Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Observations on the relationship of platelet thrombosis, disseminated upus erythematosus and primary atypical amyloïdose. *Ann. Med. Int. Fenniae*, 1953, *43*, 2.
135. Ritz (N.-D.), Groisser (V.-W.) et Banowitch (M.-M.). — Thrombotic Thrombocytopenic Purpura with a positive Coombs reaction. *Am. J. Med.*, 1956, *21*, 468.
136. Robinson (M.-J.), Orchard (N.-P.) et Eden (A.-R.). — Thrombotic microangiopathie heamolytic anemia. *Arch. Dis. Childh.*, 1958, *33*, 520-523.
137. Rodriguez (H.-F.), Babb (D.-F.), Santiago (E.-P.) et Costas-Durieux (J.). — Thrombotic Thrombocytopenic purpura. Remission after splenectomy *New Engl. J. Med.*, 1957, *257*, 983.
138. Rosello (S.) Smith (M.-J.) et Arey (J.-B.). — Presentation of a patient with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J. Pediatrics*, 1954, *44*, 218-222.

139.* Rotter (E.-J.) et Altschule (M.). — Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Wisconsin Clin. Pathol. Confer.; Wisc. Med. J.*, 1950, *49*, 1035.
140. Royer (P.), Habib (R.). — La microangiopathie thrombotique chez l'enfant. *Sem. Hx. (Ann. Péd.)*, 1960, *7*, 572-587.
141. Royer (P.), Habib (R.) et Mathieu (H.). — La microangiopathie thrombotique du rein chez l'enfant. *J. d'Urologie*, 1959, *65*, 169-177.
142. Rubinstein (M.-A.), Kagan (A.-M.), Mc Gillivray (M.-H.), Merliss (R.) et Sacks (H.). — Unusual remission in a case of thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome following fresh blood exchange tranfusion. *Ann. of Int. Med.*, 1959, *51*, 1409-1419.
143. Ruffolo (E.-H.), Pease (J.-L.) et Cooper (T.). — Thrombotic thrombocytopenic Purpura : Antemortem diagnosis : use of Paraffin Sections of Sternal Bone-Marrow Aspirate. *Arch. Int. Med.*, 1962, *110*, 78-82.
144.* Ruiz-Reyes (G.) et Lara-Alarcon (R.). — Purpura trombotica trombocitopenica. *Medicina (Mex.)*, 1956, *36*, 473.
145. Sansone (G.), Buffoni (L.) et Rosso (L.). — Anémia emolitica microangiopatica trombosante : (Sindrome de Moschcowitz) nel bambino. *Pathologica*, 1961, *53*, 161-180.
146. Scalfi (L.), Bruzzese (L.) et Pianelli (S.). — Porpora trombotica trombocitopenica intermittente. *Minerva Med.*, 1957, *48*, 2821.
147.* Schaeffer (W.-E.) et Collings (H.). — Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Report of a case and review of the litterature. *Guthrie Clin. Bull.*, 1960, *29*, 181-192.
148. Shapiro (H.-D.), Doktor (P.) et Churg (J.). — Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Report of a case with remission after splenectomy and steroïd therapy. *Ann. Int. Med.*, 1957, *47*, 582-85.
149. Sharnoff (J.-G.). — Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. A report of three cases. *Am. J. Med.*, 1957, *23*, 746-757.
150. Sheehan (H.-L.) et Moore (H.-C.). — Renal cortical necrosis of the kidney. *Blackwell Scientific Publications*, Oxford 1952.
151. Shumway (C.-N.-Jr.) et Hillet (G.). — An Anusual syndrome of hemolytic anemia, thrombocytic purpura and renal disease. *Blood*, 1957, *12*, 1045.
152. Siegel (B.-M.), Friedman (I.-A.), Kessler (S.) et Schwartz (S.-O.). — Thrombotic thrombocytopenic Purpura and erythematous lupus. *Ann. Int. Med.*, 1957, *47*, 1022-1024.
153. Singer (K.), Bornstein (F.-P.) et Wile (S.-A.). — Thrombotic Thrombocytopenic Purpura : Hemorragic diathesis with generalized platelet thrombosis. *Blood*, 1947, *2*, 542.
154. Singer (K.), Motulsky (A.-C.) et Shanberge (J.-N.). — Thrombotic Thrombocytopenic Purpura : Studies on the hemolytic syndrome in this disease. *Blood*, 1950, *5*, 434-448.
155. Singer (K.). — Thrombotic thrombocytopenic Purpura : Advances in Int. Med., 1954, *6*, 195-234.
156. Soumerai (S.) et Mc Gillivray (W.-F.). — Thrombotic Thrombocytopenic Purpura : Report of a case whith a review of the pathogenesis of the disease. *New England J. Med.*, 1956, *255*, 585-589.
157. Speat (T.-H.). — Microscopic studies on blood vessels of rats with experimental purpura. *Amer. J. Physiol.*, 1952, *170*, 333-338.
158. Stone (J.-M.) et Alcott (D.). — Thrombotic thrombocytopenic Purpura. *California Med.*, 1954, *81*, 35.
159. Stuart (A.-E.) et Mc Gregor Robertson (G.). — Thrombotic Thrombocytopenic Purpura : A hyperergic microangiopathy *Lancet*, 1956, *2*, 475-480.
160. Symmers (W.-S.-C.) et Barrowcliff (D.-F.). — Platelet thrombosis syndrome. *J. Path. and Bact.*, 1951, *63*, 552-554.
161. Symmers (W.-S.-C.) et Gillet (R.). — Polyarteritis nodos a associated with malignant hypertension, disseminated platelet thrombosis « Wire-loop » glomeruli, pulmonary silicotuberculosis, and sarcoïdosis-like lymphadenopathy. *Arch. Path.*, 1951, *52*, 489.
162. Symmers (W.-S.-C.). — Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia. *Brit. Med. J.*, 1952, *1*, 897.

163. Symmers (W.-S.-C.). — La microangiopathie thrombotique. *Le Sang*, 1953, *24*, 397-409.
164. Symmers (W.-S.-C.). — Thrombotic microangiopathy : Histological diagnosis during life. *Lancet*, 1956, *1*, 592-596.
165. Symmers (W.-S.-C.). — Thrombotic microangiopathy associated with acute hemorragic leucoencephalitis and sensitivity to oxophenarsin. *Brain*, 1956, *79*, 511-521.
166. Symmers (W.-S.-C.). — On the differential liagnosis of thrombotic microangiopathy in endometrial curetting. *J. of Clin. Path.*, 1959, *12*, 557-560.
167. Tacket (H.-S.) et Jones (R.-S.). — Thrombotic acroangiothrombosis. *Circulation*, 1952, *5*, 920-926.
168. Trobaugh (F.-E.), Markowitz (M.), Davidson (C.-S.) et Crowley. — An acute fabrile illness characterised by thrombopenic purpura, hemolytic anemia and generalised platelet thrombosis. *Arch. Path.*, 1946, *41*, 327-334.
169. Vanucchi (V.). — Plastocytopenic thrombotic microangiothrombosis. *Riv. Clin. Med.* (*Firenze*), 1949, *49*, 129-160.
170. Vassar (P.-S.) et Spain (D.-M.). — Platelet thrombosis syndrome. *Circulation*, 1953, *8*, 664-671.
171. Vilaseca (G.-C.). — *Semana Medica* (B. Ayres), 1960, *117*, 376-377.
172. Wallace (D.-C.). — Diffuse disseminated platelet thrombosis (Thrombotic thrombocytopenic Purpura) with a report of two cases. *Med. J. Austr.*, 1951, *2*, 9-13.
173. Wasserman (E.). — Thrombohemolytic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Med.*, 1958, *24*, 648-53.
174. Wile (S.-A.) et Singer (K.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura. Tr. Chicago Ped. Soc. *Am. J. Dis. Children.*, 1948, *76*, 423.
175. Wile (S.-A.) et Sturgeon (P.). — Thrombotic thrombocytopenic purpura : Review of the subject with a report of three cases in children. *Pediatrics* (Springfield), 1956, *17*, 882-896.
176. Wyatt (J.-P.) et Lee (R.-S.). — Hemorragic encephalopathy due to disseminated thrombotic thrombosis : Report of a case. *Arch. Path.*, 1950, *49*, 582.
177. Zirchinsky (H.) et Pendl (A.). — Ein Fall einer thrombozytopenischer Microangiopathie. *Wien. Klin. Wschr.*, 1961, *73*, 466-469.
178. Case record of the Massachusetts hospital n° 38301. *N. Engl. J. of Med.*, 1952, *147*, 133-138.